Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

ELEKTRO-PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGEN AM ELEKTRISCH STIMULIERTEN HERZEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Cornelia Balla

aus Würzburg

Würzburg, 30. Mai 1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

ELEKTRO-PHYSIKALISCHE UNTERSUCHUNGEN AM ELEKTRISCH STIMULIERTEN HERZEN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Cornelia Balla

aus Würzburg

Würzburg, 30. Mai 1980

Referent: Prof. Dr. med. K. W. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. med. H.A. Kühn

Dekan: Prof. Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 11. 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

GLIEDERUNG

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Elektrophysiologische Vorbemerkungen	1
1.2.	Energiequelle und Funktionszeit künstlicher Herzschrittmacher	3
1.3.	Metallselektion für die Elektrodenproduktion	5
1.4.	Definition der "Schwelle"	6
2.	HAUPTTEIL	7
2.1.	Schwelle	7
2.1.1.	Patienten und Methode	7
2.1.2.	Zusammenhang zwischen Spannungsschwelle und Polung	8
2.1.3.	Zusammenhang zwischen Elektrodengröße und Reizschwelle	10
2.1.4.	Impulsdauer und Schwelle	13
2.1.5.	Schwelle und Reizort	19
2.1.6.	Verlaufsbeobachtungen der Reizschwelle	21
2.1.7.	Histologische Veränderungen am Nidationsort	30
2.1.8.	Vergleich zwischen unipolarer und bipolarer Stimulation	31
2.1.9.	Ajmalin-Versuch, als Beispiel des Medikamenteneinflusses auf die Reizschwelle	33
2.2.	Impedanzen	36
2.2.1.	Physiologisch-physikalische Vorbemerkungen	36
2.2.2.	Methode der Impedanzmessung	36
2.2.3.	Beobachtung des Impedanz-Verlaufs	39
2.2.4.	Ergebnisse der bipolaren Stimulation bei der Impedanzmessung	41
3.	ZUSAMMENFASSUNG	47
4.	TABELLENTEIL	51
5.	LITERATURVERZEICHNIS	66

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0089

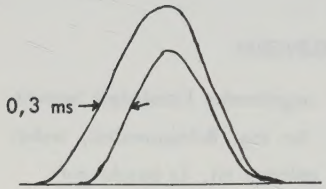
1. EINLEITUNG

1.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN

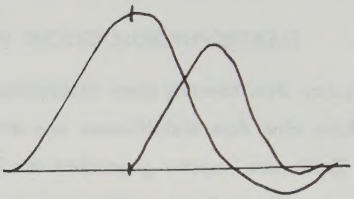
Zwischen dem Inneren einer Muskelfaser und der umgebenden Flüssigkeit besteht in Ruhe eine Potentialdifferenz von etwa 80 mV, das sog. Ruhepotential, wobei das Zellinnere negativ gegenüber der Außenseite geladen ist. Es beruht auf einer Ionenkonzentrationsdifferenz zwischen Zellinnerem und Umgebung. Die K^+-Konzentration ist innen ca. 50 mal größer als außen, die Na^+-Konzentration zeigt eine umgekehrte Verteilung mit höherer extrazellulärer Konzentration. Aufbau und Aufrechterhaltung der Konzentrationsdifferenzen zu beiden Seiten der Membran und damit des Membranpotentials sind an energieliefernde, letzten Endes an Sauerstoff verbrauchende Prozesse gebunden. Die Energie für den aktiven Transport gegen ein Konzentrationsgefälle - bei den Na^+-Ionen auch gegen ein elektrisches Potentialgefälle - wird durch Spaltung energiereicher Phosphatverbindungen, wie Adenosintriphosphat, gewonnen (4, 36, 39).

Bei einer Elektrostimulation wird mit Hilfe eines elektrischen Gerätes das zu reizende Gewebe derart beeinflußt, daß die Feldstärke in der Membran unter den kritischen Schwellenwert gesenkt wird (32). Dadurch kommt es zu einem plötzlichen Anstieg der Na^+-Permeabilität und dadurch zu einem Na^+-Einstrom mit Depolarisierung und schließlich Umkehrung des Membranpotentials auf + 30 mV an der Innenseite.

COLE (11) hat bereits 1938 die Aktionsspannung und die Membranleitfähigkeit gleichzeitig oszillographiert:



a) Aktionsspannung und Membranleitfähigkeit



b) Erste Ableitung der Aktionsspannung und Membranleitfähigkeit

Hierbei konnte er ein zeitliches Nacheilen des Anstiegs der Membranleitfähigkeit um ungefähr 0,3 ms zeigen.

Die Aufzeichnung der ersten Ableitung der Aktionsspannung zeitgleich zur Membranleitfähigkeit ergab, daß der Beginn des Leitfähigkeitsanstiegs mit dem Maximum der ersten Ableitung zusammenfällt. Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen (32).

1. Die Erregung wird also nicht durch einen Strom durch die Membran eingeleitet. Zuerst muß sich also das elektrische Feld aufbauen, das eine Permeabilitätsänderung bewirkt. Dies geschieht in Form eines Verschiebestroms (11). Dem folgt dann ein Ionenstrom durch die Membran. Der bei der Elektrostimulation fließende Strom hat demnach die Aufgabe, im Gewebe eine Feldstärke, also Potential und damit Spannung aufzubauen, so daß sich die Membranpermeabilität ändert.

2. Offensichtlich benötigt also die Feldstärkenänderung eine gewisse Zeit, bis es zu einer Permeabilitätsänderung kommt. Dies muß man sich so vorstellen, daß ein Kraftstoß oder Impuls auf die Permeabilitätshindernisse ausgeübt werden muß. Es muß dabei die $Kraft_{exogen}$ größer sein als die $Kraft_{statisch}$, die die Ionen an ihrem Platz festhält, d.h. ein Impuls, der eine Stimulation auslösen soll, muß eine Mindestenergie haben. Hierbei ist die Energie in einem Gleichstromkreis folgendermaßen definiert (31):

$$E = U \times I \times T$$

mit: E = Energie, U = Spannung, I = Strom, T = Zeitdauer

also das Produkt aus Strom und Spannung, multipliziert mit der Zeit, in der der Strom fließt.

Dieser Energiestoß wird in einem Schrittmacher durch Entladung eines Kondensators bereitgestellt, wobei seine potentielle Energie gleich dem halben Produkt aus seiner Kapazität und dem Spannungsquadrat ist (31).

$$E = \frac{1}{2} \quad C \times U^2$$

mit: E = Energie, C = Kapazität, U = Spannung

1.2. ENERGIEQUELLEN UND FUNKTIONSZEITEN KÜNSTLICHER HERZSCHRITTMACHER

Die konventionellen Quecksilber-Oxid-Batterien (3, 32, 75) stellen für den Betrieb eines Schrittmachers elektrische Ladung zur Verfügung. Diese Ladungskonstanz rührt daher, daß in den Batterien eine bestimmte Menge an Zink- und Quecksilber-Ionen zur Verfügung gestellt wird, die sich chemisch umwandelt und dabei Elektronen freigibt. Ein bestimmtes Volumen an Batteriesubstanz kann also nur eine definierte Menge an Elektronen (dies wird in der Elektrotechnik als elektrische Ladung definiert) produzieren, wobei die Anzahl der Elektronen, die pro Zeiteinheit entstehen, den elektrischen Strom darstellt. Das Produkt aus entnommenem Strom und der Stromentnahmezeit ist demnach gleich der ursprünglich zur Verfügung gestellten Ladung. Die Funktionszeit (32, 34) dieser Batterien wird durch folgende drei Komponenten bestimmt, in die sich der Stromverbrauch aufteilt:

1. Die pro Zeiteinheit stattfindende Selbstentladung der Batterien = der Leckstrom
2. Der zeitliche Mittelwert des Stromes, der von der Schrittmacherschaltung benötigt wird

3. Der zeitliche Mittelwert des Stromes, der über die Elektrode ans Herz abgegeben wird.

Dabei war in der Anfangszeit der Schrittmacheranwendung der Leckstrom so hoch, daß den anderen stromverzehrenden Komponenten wenig Bedeutung geschenkt wurde.

Die sprunghafte Entwicklung der Elektrotechnik brachte mit sich die Verwendung integrierter Schaltkreise (75), in denen maschinell gefertigte, ganze Funktionselemente mit zahlreichen Einzelkomponenten auf kleinstem Raum angebracht sind. Die Vorteile dieser Hybridschaltkreise bestehen in einer größeren Zuverlässigkeit der Schaltung, einem geringerem Volumen und Gewicht, sowie infolge eines hochohmigen Schaltungsaufbaus in einer erheblichen Verringerung des Stromverbrauchs.

Eine entscheidende Verbesserung der Batterietechnik brachte seit 1974 (29) die Einführung der Lithium-Primärelemente. Diese Zellen zeichnen sich durch die praktisch fehlende Selbstentladung bei hoher Energiedichte aus und kennen nicht das Problem des Elektrolytaustritts (25, 53, 68, 75). Da auch jegliche Gasentwicklung fehlt, können Lithiumbatterien hermetisch verschlossen werden, was sehr wesentlich ist, da bei Eintritt von Wasser Lithium unter Bildung von Wasserstoff reagieren würde. Das günstige Leistungsgewicht und Leistungsvolumen, die "Energiedichte" der Lithiumzelle, machte eine deutliche Verkleinerung der Schrittmacher möglich und brachte auf der anderen Seite auch erhebliche Funktionszeiten, da jetzt auf Grund der fehlenden Selbstentladung ein größerer Energievorrat in der Batterie auch bei jahrelanger Elektrostimulation voll zur Verfügung steht. Auch die unten dargelegten Maßnahmen der Energieersparnis wirken sich nun in sehr viel entschiedenerem Maße auf die Funktionsdauer des Schrittmachers aus.

Bei Vernachlässigung der Faktoren "Leckstrom" und dem für die Schrittmacherschaltung benötigten Strom, kann also die Funktionsdauer implantierter Herzschrittmacher annäherungsweise nach folgender Formel bestimmt werden (32, 34):

$$T_B = \frac{Q\ [Ah] \times 10^6}{I_B\ [mA] \times 24 \times 30} \quad [Monate]$$

wobei: Q = Ladung der Batterie $[Ah]$

T_B = Betriebszeit und I_B = Betriebsstrom $[mA]$ sind.

1.3. METALLSELEKTION FÜR DIE ELEKTRODENPRODUKTION

Eine Elektrode unterliegt einer hohen Belastung von etwa 100 000 Biegungen im Elektrodenverlauf pro Tag durch die Herzkontraktionen. Dabei ist bei transvenösen Elektroden nicht nur die mechanische Beanspruchung von Bedeutung, sondern auch der Effekt der Polarisation. Sie ist ein biochemischer Vorgang an der Elektrodenoberfläche, bei der sich während des Stimulationsimpulses eine Doppelschicht von Ionen aufbaut. Die Polarisation der Elektrode erfordert viel Energie, da sie sich an der Elektrodenoberfläche als Gegenspannung (Reaktans) manifestiert. Edelmetalle wie Gold und Platin haben eine geringe Polarisation, wie auch rostfreier Stahl und Elgiloy, eine Legierung aus Kobalt, Eisen, Chrom, Molybdän, Nickel und Mangan. Bevorzugt werden derzeit Elektroden aus Platin-Iridium-Legierungen hergestellt (64, 65).

Andere Anforderungen, die man bei der Wahl eines Metalls zur Elektrodenherstellung stellt, betreffen folgende Gesichtspunkte (21):

1. Es muß elektrochemisch unangreifbar sein
2. Es muß nicht-toxisch sein
3. Es muß widerstandsfähig gegenüber elektrolytischer Zersetzung sein
4. Es muß eine niedrige elektrische Leitfähigkeit und damit einen hohen elektrischen Widerstand haben. (Auf diesen Punkt wird in Kap. 2.2.4. noch einzugehen sein). Durch den hochohmischen Übergangswiderstand soll es zu einer Stromersparnis kommen.

1.4. DEFINITION DER SCHWELLE

Um ein Maß für den Mindestbedarf an Energie zu erhalten und damit den Gesamtbedarf (16) für eine effektive Stimulation abschätzen zu können (= Mindestbedarf und ein Sicherheitsanteil bei Schwankungen), führen wir den Begriff der Reizschwelle ein, den wir folgendermaßen definieren:

Als Schwellenwert einer elektrischen Größe bezeichnen wir den Wert, der gerade in der Lage ist, stimulierend (= depolarisierend) zu wirken (32). Der Schwellenwert ist dabei (wie gezeigt werden wird) von verschiedenen Faktoren abhängig. In diesem Sinne kann man also von einer Stromschwelle, einer Ladungsschwelle, einer Spannungsschwelle und einer Energieschwelle sprechen (59). Dabei ist die Ladungsschwelle das Produkt aus Strom und der Zeitdauer, in der der Strom fließt; die Energieschwelle definiert sich als das Produkt aus Strom, Spannung und Zeitdauer.

2. HAUPTTEIL

2.1. SCHWELLE

2.1.1. Patienten und Methode

Die Messungen wurden vorgenommen an insgesamt 45 Patienten, die zur Indikationsstellung oder wegen eines Defekts am Schrittmacher mit einer temporären Elektrode versorgt wurden. Es wurden dabei bipolare Elektroden der Firma Cordis verwendet, deren Elektrodenköpfchen eine zylindrische Oberfläche von 10,4 mm^2 (Cordis F 4) und 16 mm^2 (Cordis F 5) haben. Dabei erhielten 26 Patienten die Elektrode F 4 und 19 die Elektrode F 5.

Im allgemeinen verwendeten wir Spannungsimpulse von 70 - 90/min und einer Impulsdauer von 0,5 ms. Abweichungen von dieser Regel werden später angegeben. Mit der Frequenz befinden wir uns also in einem physiologischen Bereich, so daß durch Überstimulation keine methodischen Fehler durch zu schnelle Ermüdung des Herzmuskels entstehen können. Die Impulsdauer wurde ausgewählt aus einem Bereich von 0,1 - 1,0 ms, die der verwendete Impulsgeber ERA 1 +) anbietet, und liegt damit im Bereich der heute gebräuchlichen Stimulationsdauern.

Es wurde bei der Stimulation so vorgegangen, daß die Spannungsintensität von oberhalb eines deutlich überschwelligen Bereiches mit Hilfe eines Drehpotentiometers stufenlos zurückgenommen wurde, bis einige Stimuli unbeantwortet blieben. Darauf wurde sie wiederum soweit erhöht, daß auf etwa 5 aufeinander folgende Stimuli höchstens ein ineffektiver Impuls kam. Dies wurde durch laufende EKG-aufzeichnungen überprüft. Grob geschätzt, kann man also sagen, bei 70 bis 90 % positiver Beantwortung wurde die Intensität als Schwellenwert notiert, unterhalb dieses Niveaus werden bald überhaupt keine Depolarisationen ausgelöst.

Bei der bipolaren Stimulation liegen Anode und Kathode intrakardial voneinander isoliert in der Spitze des rechten Ventrikels. Die Leiterschleife wird dabei gebildet über das distale Elektrodenköpfchen (Kathode) - Herzmuskel und um-

---

+) Fa. Biomedix, Lörrach

gebendes Blut - proximale Ringelektrode (Anode). Die uns interessierenden Vorgänge spielen sich in diesem Bereich ab.

Zur permanenten Schrittmacherbehandlung wird in Deutschland im allgemeinen der unipolaren Stimulation der Vorzug gegeben. Dabei bildet das Köpfchen der Elektrode die Kathode, die Metallkapsel des Schrittmachers die indifferente großflächige Anode. Wir haben versucht, dieses Modell nachzuahmen, indem wir den kathodischen Anschluß beibehielten, jedoch die Anode mit zwei an den Armen befestigten, in Serie geschalteten versilberten Metallplatten von je 28 cm^2 Kontaktfläche verbanden. Der Übergangswiderstand zwischen Haut und Metallplatte wurde durch Kontaktgel vermindert. Diese Versuchsanordnung gewährt eine geringstmögliche Belästigung der Patienten, denn eine Verlegung der Anode intracorporal, wie es ja bei der Dauerstimulation der Fall ist, ist experimentell nicht zumutbar. Auf diese Weise ließ sich der Spannungsverlauf wie bei der bipolaren Stimulation reproduzieren. Allerdings konnte für den Impedanzverlauf nicht die erwartete Kurvencharakteristik erhalten werden (vgl. Kap. 2.2.3.). Hier dürfte wohl der Hautwiderstand eine Verfälschung der Meßergebnisse verursacht haben.

2.1.2. Zusammenhang zwischen Spannungsschwelle und Art der Polung

Bei in vitro Reizung von erregbaren Strukturen gilt bei frischen Muskeln, die noch nicht durch Ischämie geschädigt sind, die Pflüger'sche Regel (36), welche besagt, daß die kathodische Reizschwelle verglichen mit der durch anodische Reizung erhaltenen Schwelle eine niedrigere Stimulationsschwelle hat. Die bessere Wirkung des Katelektrotonus (Stimulation durch kathodische Reizung) kann folgendermaßen erklärt werden: Da die Membran außen positive, innen negative Ladung trägt, kann nur das Anlegen der negativen Elektrode an der Außenseite, also der Kathode, die Membranfeldstärke herabsetzen und somit unterhalb der kritischen Feldstärke eine Erregung einleiten. Die Anode hingegen führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran und wird nur auf der entgegengesetzten Zellseite wirksam, indem sie hier die Membranfeldstärke verringert (65,21).

Bei der bipolaren in vivo-Messung kommt noch ein anderer Effekt hinzu (60). Hier wirkt wohl eher entscheidend welcher Teil der Elektrode den besseren Kontakt zu der umgebenden Herzmuskulatur hat, was meistens die distale Elektrodenspitze sein wird.

In unseren Ergebnissen spiegelt sich dieses Verhältnis wider. Wir bestimmten die Spannungsschwelle am ersten Tag der Elektrodenapplikation durch kathodische und anodische Reizung, sowohl bipolar als auch unipolar, jeweils mit den Elektroden F 4 und F 5. Die Einzelwerte können dem Tabellenteil entnommen werden. Die Zusammenstellung der Mittelwerte ergibt:

Abbildung 1: (vgl. Tabellenteil 4, Tab. 1 und 2)

	kathodische Reizung			anodische Reizung		
	Anzahl	Mittelwert (Volt)	Standardabweichung	Anzahl	Mittelwert (Volt)	Standardabweichung
F 4: bipolar	17	0,57	0,11	17	1,07	0,29
F 5:	13	0,65	0,17	13	1,29	0,50
F 4: unipolar	11	0,91	0,29	11	2,01	1,01
F 5:	11	1,19	0,25	11	2,23	0,91

Die Signifikanz dieser Ergebnisse wurde mit dem T-Test überprüft:

1. Dabei waren alle Ergebnisse äußerst signifikant ($p \leq 0{,}001$) im Vergleich kathodische gegen anodische Reizung, sowohl bei bipolarer als auch bei unipolarer Stimulation. Die durch kathodische Reizung erhaltenen Werte liegen hierbei jeweils um durchschnittlich 50 % tiefer als die anodischen Werte. Dies zeigte sich bei beiden Elektroden.

2. Ebenfalls zeigte sich auch ein sehr signifikantes Ergebnis ($p \leqq 0,1$) im Vergleich der beiden Elektroden selbst, wobei die kleinere Elektrode F 4 (10,4 mm^2) günstiger abschneidet gegenüber der größeren Elektrode (16 mm^2). Auf diese Tatsache wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

3. Es wurde auch das bessere Abschneiden der bipolaren kathodischen Stimulation beider Elektroden als äußerst signifikant ($p \leqq 0,001$) gegenüber unipolarer Stimulation nachgewiesen. Dies dürfte wohl hauptsächlich durch die Versuchsanordnung bedingt sein und im Kap. 2.1.8. interpretiert werden.

2.1.3. Zusammenhang zwischen Elektrodengröße und Reizschwelle

In der Zusammenstellung von Messungen der Spannungsschwelle in Abbildung 1, Kap. 2.1.2. haben wir gesehen, daß die kleinere Elektrode F 4 (10,4 mm^2) gegenüber der um 5 0% größeren Elektrode F 5 beinahe um 20 % niederere Werte erzielt.

Dieses Ergebnis zeigt sich ebenfalls in Kap. 2.1.6. beim Vergleich der Spannungsschwellenverläufe über 20 Tage der beiden Elektroden.

Um den Einfluß der Elektrodengröße auf die Reizschwelle untersuchen zu können, betrachten wir eine unipolare Elektrodenanordnung, wobei die Anode sehr groß, die Kathode eine Kugelelektrode vom Radius r_o sein soll. Dabei soll die Elektrode in einem homogenen Medium liegen. Unter diesen Bedingungen erhalten wir bei Stimulation ein kugelförmiges Feld, für dessen Feldstärke, welche an der Kugeloberfläche am größten ist, sich ergibt (31):

$$\vec{E}_{max} = \frac{U}{r_o}$$

$\vec{E}_{max}$ = Feldstärke an Kugeloberfläche
r_o = Radius der Kugel
U = Spannung

Wir nehmen an, daß die Elektrode mit dem Radius r_o nicht unmittelbar einer reizbaren Zelle anliegt, sondern von ihr um die Entfernung d getrennt ist. Die Feldstärke in der Zellmembran im Abstand von der Elektrodenoberfläche berechnet sich folgendermaßen (32):

$$\vec{E}\,(r_o + d) = \frac{U \times r_o}{(r_o + d)^2} \geq \vec{E}_{min} = \vec{E}_{Rheob}\,(1 + \frac{t_{Chron}}{\mathcal{T}})$$

mit: $\vec{E}_{min}$ = minimale Feldstärke
$\vec{E}_{Rheob}$ = Rheobasewert der Feldstärke
$\mathcal{T}$ = Reizimpulsdauer
t_{Chron} = Chronaxiezeit

Diese so berechnete Feldstärke muß im Fall einer Stimulation größer oder höchstens gleich groß sein wie eine minimale Feldstärke $\vec{E}_{min}$, um die Erregung einzuleiten. Das Gleichheitszeichen ist gleichbedeutend mit der Reizschwelle. Die Größe $\vec{E}_{min}$ ist als Funktion der Reizimpulsdauer $\mathcal{T}$ anzusehen. Durch algebraische Umformung kann die Reizschwelle für eine Spannungsreizung abgeleitet werden:

$$U \geq \vec{E}_{min} \times d\,(\frac{r_o}{d} + 2 + \frac{d}{r_o}) = \vec{E}_{min} \times \frac{1}{r_o}\,(r_o + d)^2$$

$$\geq \vec{E}_{Rheob}\,(\frac{r_o}{d} + 2 + \frac{d}{r_o})\,(1 + \frac{t_{Chron}}{\mathcal{T}})$$

Die Reizspannungsschwelle ist also ungefähr linear abhängig von r_o und quadratisch abhängig von der Schichtdicke d. Sie wird minimal bei einer Schichtdicke d = 0, also bei direktem Kontakt zum Gewebe.

Da die Oberfläche einer Kugel- oder Zylinderelektrode ebenfalls linear vom Radius r_o abhängt, so besteht eine lineare Beziehung zwischen der Reizspannungsschwelle und der Oberfläche einer Elektrode. So betont FURMAN (22) den linearen Zusammenhang zwischen Stimulationsschwelle und Oberfläche. Da Strom und Spannung nach dem Ohmschen Gesetz proportional sind, so kann man ebenfalls die Stromschwelle in diese Beziehung einsetzen und es ergibt sich wieder derselbe Zusammenhang. Die Stromdichte, d.h. Strom pro Ober-

fläche bleibt somit konstant, oder: je kleiner die Oberfläche, desto geringer ist der Stromverbrauch für eine effektive Stimulation (47,70).

THALEN gibt als Mittelwert für die Erreichung einer effektiven Stimulation innerhalb gewisser Grenzen 3 mA/cm^2 (65) an. Dieser Wert gilt aber nur bis zu einem Mindestradius von 0,3 mm. Kleinere Elektroden führen zu keiner weiteren Abnahme der Stimulationsschwelle, weil wahrscheinlich die kritische Zellmenge in diesem Bereich liegt.

Wie die Stromschwelle nimmt auch die Spannungsschwelle parallel mit kleiner werdender Oberfläche ab, erreicht aber dann eine kritische Größe, nachdem sie nicht konstant wie die Stromschwelle bleibt. Dies wird damit erklärt, daß die Spannungsschwelle ein Produkt des Stromes und des Ohmschen Widerstandes ist ($U = I \times R$).

Mit abnehmender Elektrodenoberfläche wächst aber der Ohmsche Widerstand im Elektrodenkreis. Ab einem gewissen Grenzwert wird die Zunahme des Widerstandes nicht mehr durch die Abnahme des Stromes kompensiert, es folgt bei weiterer Verringerung der Elektrodenoberfläche eine Zunahme der Spannungsschwelle.

Der kritische Grenzwert kann durch mathematische Modelle kalkuliert werden. Tierversuche haben solche Kalkulationen bestätigt (30, 32). Die Stimulationsschwelle wird aber nicht allein von der Stromdichte an der Elektrodenoberfläche bestimmt, sondern von der Stromdichte im intakten Muskelgewebe in der Umgebung der Elektrode. In praxi wird aber keine transvenöse Elektrode von homogenem Myokard umgeben sein, da ein Teil der Oberfläche mit dem Endokard in Kontakt steht, ein anderer Teil frei im Ventrikelinneren (Blut)lokalisiert ist. Weiterhin von Bedeutung ist die Gewebereaktion an der Elektrodenspitze nach der Implantation (vgl. Kapitel 2.1.7.). Analysen dieser Gewebereaktionen in Kombination mit reizphysiologischen Untersuchungen ermöglichen die Berechnung einer optimalen Elektrodenoberfläche. Bis jetzt haben die klinischen Erfahrungen zu einer Verminderung der Elektrodenoberflächen von $\pm$ 48 mm^2 auf 8-12 mm^2 geführt. Jetzt gibt es Experimente mit Elektrodenoberflächen von 5 mm^2 (43).

2.1.4. Impulsdauer und Schwelle

Die Ladungs- bzw. Energieabgabe und damit die Funktionszeit eines Schrittmachers hängt entscheidend von der verwendeten Impulsdauer ab, da es sich hierbei um den Vorgang einer Kondensatorentladung handelt.

Für eine erfolgreiche Stimulation muß gelten, daß das Ion eine Beschleunigung im elektrischen Feld der Membran erfährt, also daß die zugeführte $Kraft_{exogen}$ größer sein muß als die $Kraft_{statisch}$, die das Ion an seinem ursprünglichen Ort festhält (31):

$$\vec{I} = \int_{0}^{\mathcal{T}} (\vec{K}_{exogen} - \vec{K}_{statisch})\, dt \geq \vec{I}_{min}$$

$\mathcal{T}$ bedeutet hierbei die Einwirkungszeit der exogenen Kraft. Die Kraft auf ein geladenes Teilchen im elektrischen Feld ist gleich dem Produkt aus Ladung und Feldstärke $\vec{E}$ (31):

$$\vec{K} = q_i \times \vec{E} \qquad q_i = \text{Ladung}$$

Durch Kombination beider Gleichungen erhalten wir:

$$q_i \times \int_{0}^{\mathcal{T}} (\vec{E}_{exogen} - \vec{E}_{statisch})\, dt \geq \vec{I}_{min}$$

Die exogene Feldstärke $\vec{E}_{exogen}$ bewirkt dann einen Stimulationseffekt, wenn der Mindestimpuls $\vec{I}_{min}$ überschritten wird. Mit der Definition Lapicque's können wir somit die statische Feldstärke als "Rheobase-Feldstärke" bezeichnen. Je mehr sich die exogene Feldstärke von der Rheobase unterscheidet, desto kürzer kann die Einwirkungszeit $\mathcal{T}$ sein (8, 35, 70).

Für das Integral der exogenen Feldstärke ergibt sich somit, da wir die Rheobase-Feldstärke als zeitlich konstant annehmen können:

$$\int_{0}^{\tau} \vec{E}_{exogen}\, dt = \frac{\vec{I}_{min}}{q_i} + \vec{E}_{Rheobase} \times \tau$$

bzw. nach der Lapicque'schen Schreibweise:

$$\int_{0}^{\tau} \vec{E}_{exogen}\, dt = \vec{E}_{Rheobase} \; (t_{Chron} + \tau)$$

wobei t_{Chron} als die Chronaxiezeit bezeichnet wird.

Geht man weiter davon aus, daß eine Proportion zwischen dem Zeitintegral der Feldstärke und der Reizspannung besteht, dies ist dann gegeben, wenn sich die Verhältnisse in der Elektrode als linear zwischen Spannung und Strom, Feldstärke und Stromdichte erweisen, so kann man mit:

$$\int_{0}^{\tau} \vec{E}_{exogen}\, dt \sim \int_{0}^{\tau} U dt = \text{"Spannungsstoß"}$$

das Gesetz folgendermaßen definieren:

$$\int_{0}^{\tau} U\, dt \geq U_o \times (\tau + t_{Chron}) \quad \text{mit } U_o = \text{"Rheobasespannung"}$$

Wir haben somit die Gesetzmäßigkeit der Reizspannung und der Impulsdauer als deren lineare Funktion hergeleitet. Durch den experimentellen Befund wird dieser Zusammenhang vollauf bestätigt.

Methode und Ergebnisse eigener Reizspannungskurven in Abhängigkeit von der Impulsdauer

Unsere Chronaxie-Kurven wurden durch Spannungsreizung am 9. Tag nach Elektrodenapplikation bei 10 Patienten für die Elektrode F 4, bzw. mit 11 Patienten für F 5 gemessen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen werden in Tab. 3 für F 4 und in Tab. 4 für F 5 wiedergegeben und in den Abbildungen 2 und 3 grafisch dargestellt.

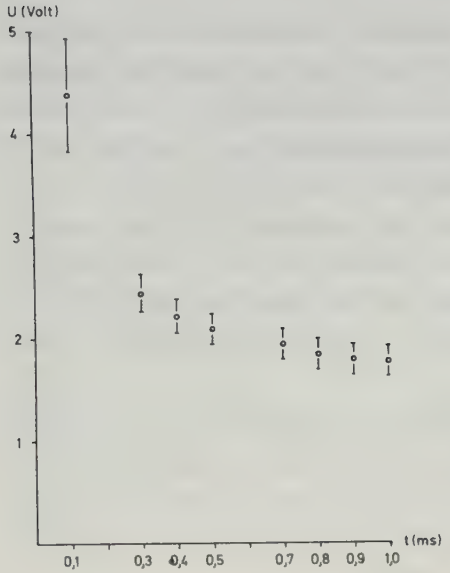


Abb. 2: Spannungskurve bei variabler Stimulationszeit (0,1 - 1,0 ms). Gemessen am 9. Tag. Elektrode F 4

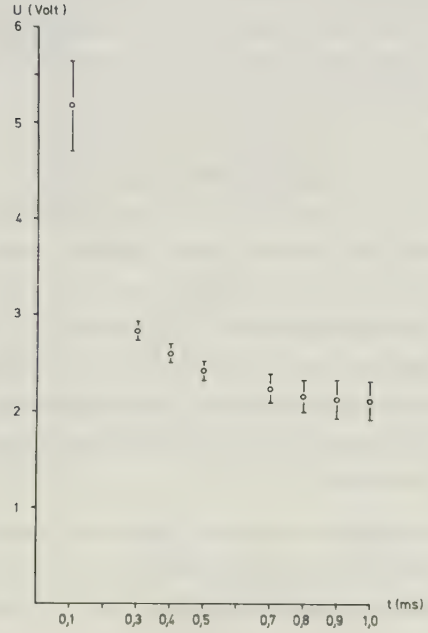


Abb. 3: Spannungskurve bei variabler Stimulationszeit (0,1 - 1,0 ms). Gemessen am 9. Tag. Elektrode F 5.

Erwartungsgemäß ergab sich eine hyperbolische Kurvenform mit einer großen Impulszeitabhängigkeit im Bereich von 0,1 bis 0,5 ms, die jedoch mit zunehmender Impulsdauer geringer wird. Hier muß also der Impulsstoß bei 0,1 ms mehr als doppelt so groß sein als bei 0,5 ms, während im Bereich von 0,5 bis 1 ms die Reizspannungsstärke nur noch eine Abnahme von 15 % (F 4) bzw. 14 % (F 5) erfährt. Sie nähert sich also einem Sockelwert, dem Rheobasewert, an. Dieser wurde als der Wert bezeichnet, der als statische Feldstärke die Ionen an ihrem ursprünglichen Ort festhält. Durch Interpolation der Kurve wurde dieser Wert erhalten. Er beträgt bei der Elektrode F 4 ungefähr 1,75 Volt, bei der Elektrode F 5 2,05 Volt.

In Praxi verwendet man heute zur Stimulation Reizzeiten um 0,8 ms, da sie sich nur wenig vom Rheobasewert unterscheiden. Der Spannungsmehrbedarf liegt bei unseren Ergebnissen bei 5,7 % für F 4, bzw. 5 % für F 5. Eine weitere Verkürzung der Impulsdauer hätte gemäß der hyperbolischen Chronaxie-Kurve einen erheblich höheren Spannungsbedarf zur Folge.

Die acht Gruppen, die jeweils einer anderen Zeitstufe aus dem Intervall 0,1 - 1 ms entspricht, wurden für jede Elektrode miteinander in Beziehung gesetzt, um sie auf signifikante Unterschiede zu überprüfen. Dies geschah mit Hilfe der 1-Weg-Varianzanalyse. Dabei wurden folgende Beziehungen für die Elektrode F 4 überprüft: Die Meßergebnisse Nr. 1 (bei 0,1 ms) und Nr. 2 (bei 0,3 ms) sind von allen anderen Meßwerten mit den jeweils längeren Impulsdauern bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p \leqq 0{,}01$ % äußerst signifikant. Der Meßwert Nr. 3 ist gegenüber allen anderen von Punkt 5 ab ebenfalls äußerst signifikant. Weiterhin gilt für Punkt 4 das Niveau von $p \leqq 5$ % gegenüber Nr. 5 und $p \leqq 0{,}1$ gegenüber den restlichen Punkten. Für den Meßpunkt Nr. 5 ergibt sich nur noch eine Signifikanz im Vergleich mit dem Wert von Nr. 8 bei $p \leqq 5$ %. Die übrigen unterscheiden sich nicht mehr signifikant voneinander, die Unterschiede bei den längeren Impulsdauern reichen also nicht mehr aus für eine deutliche Signifikanz - wir nähern uns also dem Rheobasewert.

Für die Elektrode F 5 ergaben sich dieselben Verhältnisse: Äußerste Signifikanz gegenüber allen anderen längeren Zeitdauern bei den Punkten 1 und 2 mit $p \leqq 0{,}01$ %. Punkt Nr. 3 gegenüber den restlichen ebenfalls 0,01 %. Der

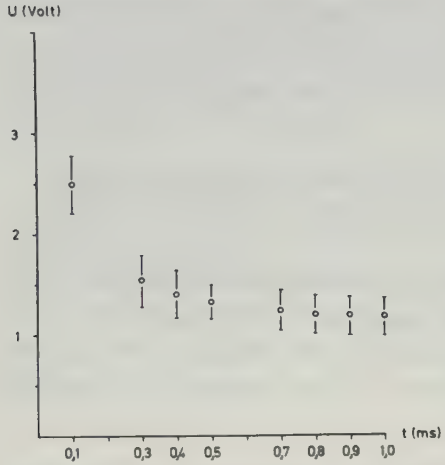


Abb. 4:
Spannungskurve bei variabler Stimulationszeit (0,1 - 1,0 ms). Gemessen am 4. Tag. Elektrode F 4.

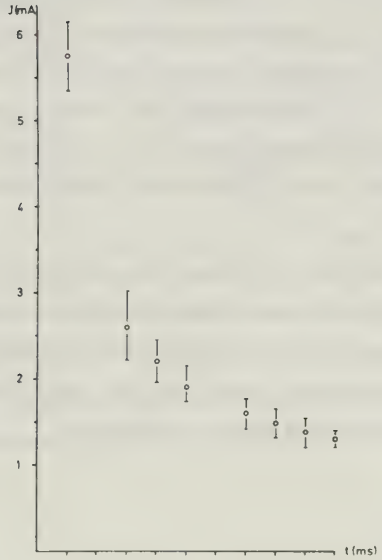


Abb. 5:
Stromkurve bei variabler Stimulationszeit (0,1 - 1,0 ms). Gemessen am 4. Tag. Elektrode F 4.

Meßwert Nr. 4 ist gegenüber allen übrigen Punkten äußerst signifikant. Nr. 5 erreicht ein Signifikanzniveau von $p \leqq 1$ % gegenüber dem Meßpunkt Nr. 8; für alle anderen Punkte kann keine Signifikanz mehr nachgewiesen werden.

Weitere Chronaxie - Kurven wurden bei je 5 Patienten am 4. Tag sowohl durch Spannungs- als auch durch Stromreizung für F 4 erstellt. Sie wurden in Abb. 4 und 5 dargestellt, die Mittelwerte und Standardabweichungen können den Tabellen 5 und 6 entnommen werden.

Die Signifikanzverhältnisse entsprechen bei der Spannungsreizung den soeben beschriebenen Verhältnissen und werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Es zeigte sich jedoch, daß die durch Stromreizung erhaltene Chronaxie-Kurve noch viel stärker auf Impulszeitverkürzung anspricht, nämlich der Wert bei 0,1 ms ist gegenüber dem Wert bei 0,5 ms beinahe dreimal so hoch (gegenüber 2 mal bei Spannungsreizung) und nimmt noch einmal gegenüber 1 ms um 30 % ab (2 % bei Spannungsreizung).

Signifikanzunterschiede lassen sich noch weiter verfolgen als bei Spannungsreizung. Dabei sind alle Meßpunkte von Nr. 1 bis 4 gegenüber allen mit längeren Impulsdauern äußerst signifikant, was einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p \leqq 0{,}01$ % entspricht. Der Meßpunkt Nr. 5 ist gegenüber dem Punkt 7 mit $p \leqq 1$ % gegenüber Nr. 8 mit $p \leqq 0{,}1$ % signifikant; Nr. 6 noch gegenüber dem 8. Meßpunkt bei $p \leqq 5$ % signifikant. Es lassen sich also bedingt durch den größeren Schwellenanstieg bei Reizzeitverkürzung viel länger Signifikanz nachweisen.

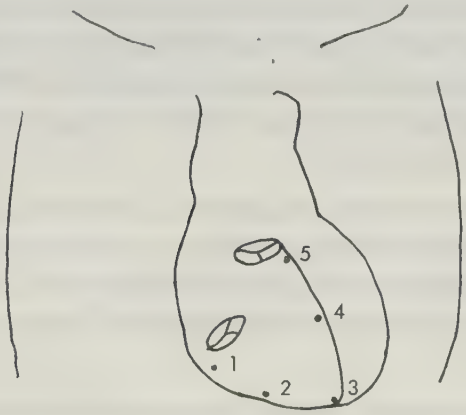
Dies ist also insofern bedeutungsvoll, als darin zum Ausdruck kommt, daß ein spannungskonstanter Herzschrittmacher eine geringere Reserve benötigt als ein stromkonstantes Gerät (32). Dies ist sicher mit ein Grund, warum in Deutschland die spannungskonstanten Systeme bevorzugt werden, weil bei kurzen Reizzeiten der Spannungsbedarf noch relativ niedrig gehalten werden kann.

2.1.5. Die Schwelle ist vom Reizort abhängig

Ein unterschiedliches Ansprechen des Myokards der rechten Herzkammer auf Spannungsreizung wollten wir überprüfen, indem wir bei sechs Patienten die Reizschwelle an fünf verschiedenen Punkten gemessen haben. Es handelte sich hierbei um Patienten, denen anläßlich einer Coronarographie eine temporäre Elektrode zur Beherrschung eventuell auftretender Arrhythmien appliziert wurde. Wir wählten dabei folgende Stellen:

1. Direkt unterhalb der Trikuspidalklappe
2. In der Mitte zwischen Trikuspidalklappe und Herzspitze
3. In der Herzspitze
4. In der Ausflußbahn des rechten Ventrikels
5. In der Umgebung der Pulmonalklappe am Herzseptum.

Abb. 6



Zur Dokumantetation wurde nach der Bestimmung der Reizschwelle durch bipolare Stimulation eine Röntgenaufnahme gemacht. Dann wurde der nächste Punkt unter Röntgen- und EKG-Kontrolle aufgesucht.

Es zeichnet sich folgendes Ergebnis ab, auch wenn auf Grund von zu wenigen Messungen das Ergebnis nicht statistisch abgesichert werden kann:

Versuchs-person Nr.	Reizpunkt(siehe oben) Nr. 1.	2.	3.	4.	5.
1	0,25	0,28	0,40	0,56	0,38
2	0,45	0,38	0,90	0,45	0,35
3	0,30	0,35	0,40	-	0,49
4	0,22	0,27	0,48	-	0,37
5	0,34	0,57	0,49	0,53	0,26
6	0,28	0,36	0,58	0,28	0,40

1. Bei Vergleich der Ergebnisse für die verschiedenen Reizpunkte wurden die niedrigsten Schwellenwerte für die Punkte 1 und 2 erzielt, wobei etwas weniger günstige Werte sich für die Lokalisation 5 ergab. Herzspitze und Ausflußbahn schnitten am schlechtesten ab. Die Differenz zwischen Herzspitze und klappennahen Punkten lag bei durchschnittlich 40 %.

2. Ob die verschiedenen Punkte intrakardial überhaupt erreicht werden konnten, hängt sehr von der Geschicklichkeit desjenigen ab, der die Elektrode plaziert. Am relativ wenigsten problematisch war es, die Elektrode in die Herzspitze zu legen. Die Punkte 5 (klappennah/Septum)und 1 (Trikuspidalklappe) konnten nur mit Mühe erreicht werden.

3. Verbunden mit der instabilen Lage zeigten sich Spontandislokationen schon während des Meßvorganges vor allem an den Punkten 1,4 und 5, die sich dadurch bemerkbar machten, indem die Elektrode schon röntgenologisch sichtbar flottierte oder nach Art der Mikrodislokation kein scharfer Schwellenwert zu ermitteln war.

Eine nur nach möglichst günstigen Schwellenwerten orientierte Plazierung der Elektroden bedeutet zwar eine weitere Möglichkeit, Energie durch niedrigere Ausgangsspannungen zu sparen, wird aber mit einer instabileren Lage und einer größeren Dislokationsrate und einer vermehrten Anforderung an die Geschicklichkeit bei der Elektrodenplazierung bezahlt. Da bei der Schrittmachertherapie ein sol-

ches Vorgehen durch unvorhergesehene Dislokationen die Gefahr der Asystolie für die Patienten und eine größere Operationsrate darstellen würde, so wird auf eine optimal sichere Plazierung Wert gelegt.

2.1.6. Verlaufsbeobachtungen der Reizschwelle

Über Verlaufsbeobachtungen der Reizschwelle gibt es in der Literatur sehr viele Mitteilungen (7, 13, 14, 24, 28, 46, 57, 58, 61, 71, 72, 74). Sie variieren jedoch sehr hinsichtlich ihres Ausmaßes als auch über die endgültige Stabilisierung der Schwelle. Dies dürfte vor allem an den unterschiedlichen in Gebrauch befindlichen Schwellenmaßen (Energieschwelle, Ladungsschwelle, Strom- und Spannungsschwelle) liegen (32, 59), deren unterschiedliches Ansprechen auf die Gewebsreaktion an der Elektrodenspitze, als auch an den verschiedenen Stimulationsarten, wie sie durch endokardiale und myokardiale Reizung gegeben ist (51). Dabei ist es unerheblich, ob tatsächlich stimuliert wird, oder ob die Elektrode für Notfälle appliziert wurde und daher nicht stimuliert (74). Schließlich seien noch der Einfluß elektrodenspezifischer Größen, wie z.B. Elektrodenoberfläche, Material und Geometrie erwähnt.

Unsere eigenen Ergebnisse erhielten wir durch Spannungsreizung bipolar anhand von 204 Einzelmessungen mit der Elektrode F 4 (bzw. 136 mit F 5) und unipolar anhand von 129 mit F 4 und 102 mit F 5. Sie haben zumindest formale Ähnlichkeiten mit den in der Literatur beschriebenen Schwellenverläufen (vgl. Abb. 7-10 und Tab. 7-10):

Unsere Spannungsschwelle steigt erst stärker, dann immer langsamer an, bis sie um den 10. Tag einen Gipfel erreicht. Dann sinkt sie allmählich wieder ab auf einen etwa 20 % tieferen Wert. Dieses Verhalten ist bei bipolarer und unipolarer Stimulation gleich (vgl. Abb. 9, 10 und Tab. 9, 10).

Der maximale Anstieg beträgt bei bipolarer Stimulation bei der F 4 - Elektrode 295 %, bei der F 5-Elektrode 300 %. Bei Betrachtung des mittleren Fehlers des Stichprobenmittels $s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$; zeigt es sich, daß es sich bei diesem Schwellenverlauf nicht um methodische Schwankungen, sondern um statistisch gesicherte signifikante Ergebnisse handelt. (Genaue Ergebnisse der Signifikanzprüfung siehe Zusammenstellen im Tabellenteil 4, Tab. 11-16).

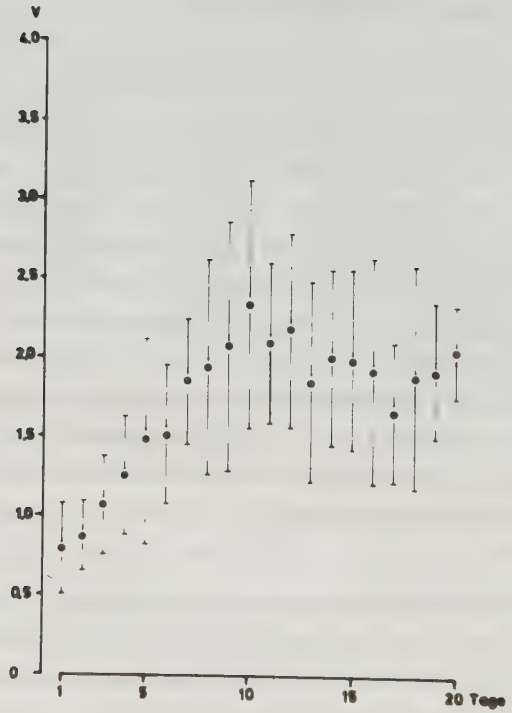


Abb. 7a:

Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x). Bipolare Elektrode F 4. Stimulationsimpuls 0,5 ms.

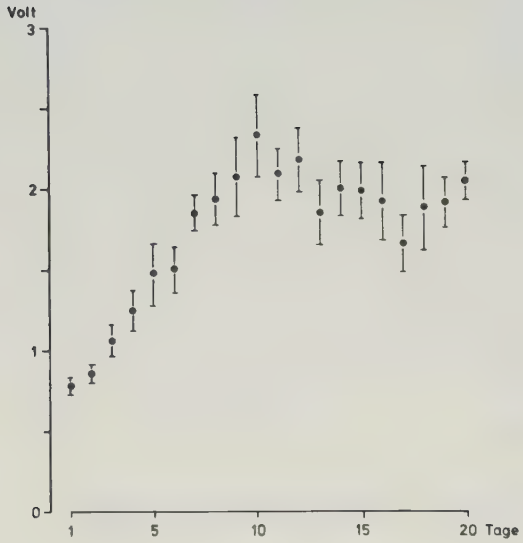


Abb. 7b:

Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und deren "mittlere Fehler" ($s_{\bar{x}}$). Bipolare Elektrode F 4. Stimulationsimpuls 0,5 ms.

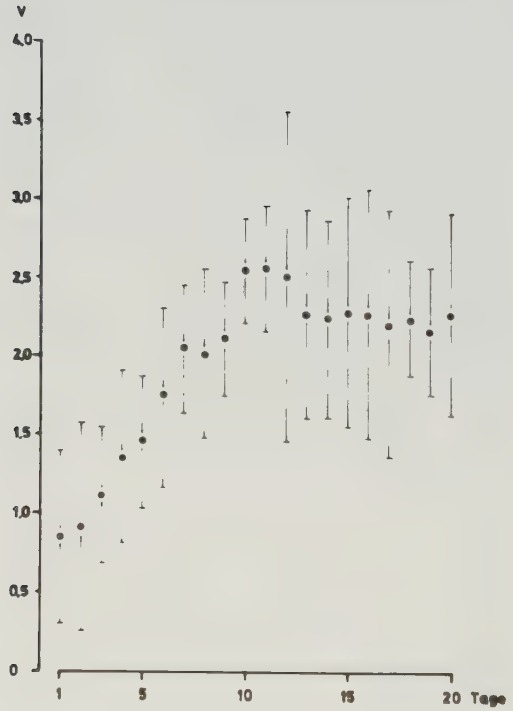


Abb. 8a:

Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x). Bipolare Elektrode F 5. Stimulationsimpuls 0,5 ms.

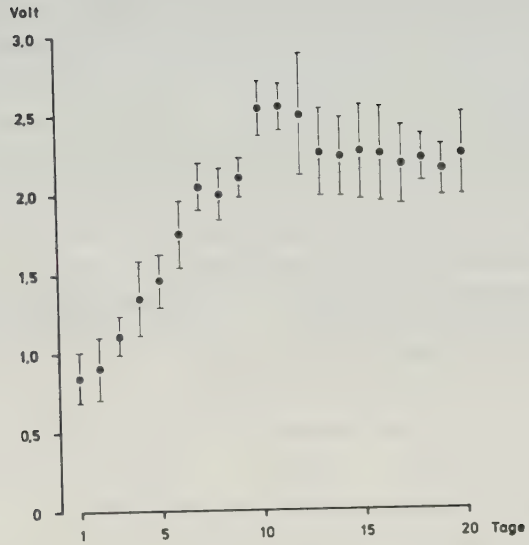


Abb. 8b:

Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und deren "mittlere Fehler" ($s_{\bar{x}}$). Bipolare Elektrode F 5. Stimulationsimpuls 0,5 ms.

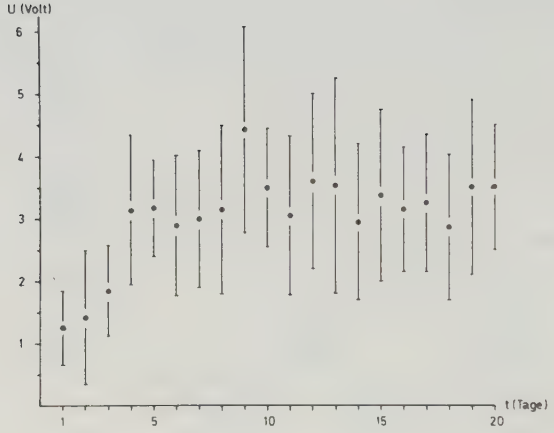


Abb. 9:
Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)). Unipolare Stimulation mit der Elektrode F 4 bei 0,5 ms.

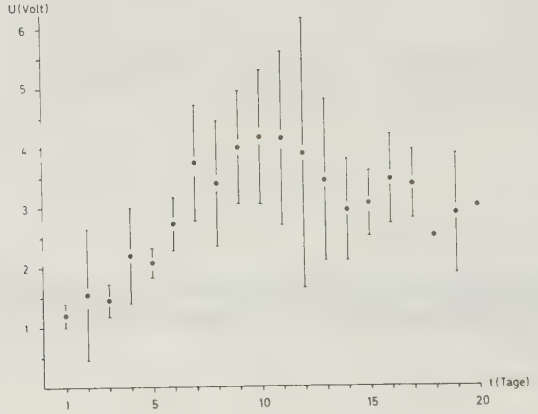


Abb. 10:
Verlauf der Spannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)). Unipolare Stimulation mit der Elektrode F 5 bei 0,5 ms.

Die in der Literatur beschriebenen Stromschwellen haben demgegenüber ein ausgeprägteres Maximum. Darauf vermindert sich die Stromschwelle teilweise wieder beträchtlich. Dieser Unterschied ist insofern bedeutungsvoll, als darin zum Ausdruck kommt, daß ein spannungskonstanter Schrittmacher eine geringere Reserve benötigt, als ein stromkonstantes Gerät (32, 37). Leider konnten wir keine Schwellenverlaufsbeobachtungen über mehr als drei Wochen tätigen, so daß wir uns einer Meinung enthalten müssen, wann sich die Reizschwelle endgültig stabilisiert. Während PRESTON (58) angibt, daß sie sich nach drei bis sechs Monaten nicht mehr verändert und sich auch in den Diagrammen von THALEN (66) eine solche Tendenz ausdrückt, widersprechen dem Center (8) und ALBERT (1) entschieden. Bei ihnen liegt das Strommaximum etwa um den 10. Tag und fällt dann um den 12. bis 14. Tag wieder auf einen stabilen Wert ab. Bei CENTER handelt es sich eindeutig um Patienten mit transvenös eingeführten Elektroden, während bei den anderen Untersuchern hauptsächlich myokardiale Elektroden betrachtet wurden.

Beim Vergleich der beiden Schwellenverläufe miteinander fällt wiederum das günstigere Abschneiden der kleinflächigen Elektrode F 4 auf. Dabei erreicht die Schwelle bei Verwendung der F 5 Elektrode durchschnittlich um 20 % höhere Werte als bei der kleineren F 4 Elektrode. Aus unseren Meßergebnissen ergibt sich aber kein Hinweis auf eine größere Anstiegssteilheit der kleineren Elektrode (54), wie dies auch aus Arbeiten von KLEINERT hervorgeht, der schreibt (37) "daß der Anstieg der chronischen Spannungsschwelle um so größer wird, je kleiner die Elektrodenfläche ist, wobei jedoch nichts über die absolute Schwelle ausgesagt wird." Dieses Phänomen könnte folgendermaßen erklärt werden (66): Die chronische Reizschwelle hängt im wesentlichen von der Dicke des Narbengewebes ab, das sich zwischen Elektrodenoberfläche und erregbarem Myokard bildet. Diese Gewebsschicht führt zu einer scheinbaren Oberflächenvergrößerung des Elektrodenkopfes und folglich zu einer Verminderung der Stromdichte. Wenn man davon ausgeht, daß sich diese Gewebsschicht unabhängig von Form und Größe des Elektrodenkopfes jeweils in der gleichen Stärke bildet, so fällt aus geometrischen Gründen bei kleinflächigen Elektroden die scheinbare Oberflächenvergrößerung relativ viel stärker aus als bei großflächigen. Andererseits ist denkbar, daß manche kleinflächige Elektro-

denköpfe das Endokard stärker reizen und eine heftigere Bindegewebsreaktion hervorrufen.

Die Messung der Reizschwelle ist deshalb von so großer Bedeutung, weil man einerseits hinsichtlich der Funktionszeit möglichst wenig Energie verschwenden will durch zu großzügige Reservezugaben oberhalb der Reizschwelle, als auch wiederum kein Risiko eines Stimulationsausfalls wegen nicht mehr ausreichend gedeckten Energiebedarfs eingehen will. Diese Art des Stimulationsausfalls wegen überhöhten Reizschwellenanstiegs nennt man "Exit-Block" (6, 39, 42, 54). Er setzt eine anatomisch einwandfreie Elektrodenlage voraus. Schrittmacherimpulse normaler Amplitude führen hierbei überhaupt nicht oder nur in der supranormalen Phase zu einer effektiven Stimulation. Die Abgrenzung einer Mikrodislokation von einem echten Exit-Block ist jedoch in Einzelfällen schwierig.

KOCH unterscheidet hierbei einen frühen Stimulationsausfall innerhalb der ersten beiden Monate von einer zweiten Gruppe mit Stimulationsausfall nach durchschnittlich 17 Monaten (39) und verbindet damit verschiedene Therapievorschläge: Bei der ersten Gruppe rät er zu einer zeitweisen Cortisontherapie mit Senkung der Reizschwelle von 90 - 100 % auf 40 - 80 % des Maximalimpulses, sofern nicht spontan eine Rückbildung der überhöhten Reizschwelle eintritt. Bei der zweiten Gruppe läßt sich eine Korrektur nicht vermeiden.

LACZKOVICS (42) betont die Unabhängigkeit des Stimulationsausfalls bei Verwendung von Schrittmachern mit kürzeren Impulsdauern. Nach seinen Ergebnissen war jedoch die Hoffnung, die Reizschwelle durch Cortisongabe zu senken, in den meisten Fällen vergebens. Er empfiehlt eine Elektrodenkorrektur bei Anwendung eines Schrittmachers mit höherer Ausgangsleistung. Das Auftreten einer überhöhten Reizschwelle war bei ihm nicht aus der primären Reizschwelle voraussehbar.

Um die Entwicklung eines pathologischen Reizschwellenanstiegs beurteilen zu können, werden von verschiedenen Firmen Schrittmacher mit der Möglichkeit, die Reizschwelle nach Implantation zu messen, angeboten. Dies geschieht entweder durch die sogenannte "Vario-Funktion" (27). Durch Auflegen eines Magneten

wird der Schrittmacher zur festfrequenten Arbeitsweise mit 100 Impulsen/min veranlaßt, wobei jeweils in einem Zyklus von 16 aufeinanderfolgenden Impulsen ausgehend von der Ausgangsspannung von 5,2 Volt die abgegebene Spannung um 0,35 Volt von Impuls zu Impuls gesenkt wird. Durch Abzählen vom besonders gekennzeichneten Null-Impuls aus kann man sich darüber orientieren, welche Impulsamplitude zur Stimulation des Herzens führt. Oder die verwendeten Schrittmacher sind mit einem Hochfrequenzempfänger für 525 kHz ausgerüstet, der durch den Analysator bewirkte Induktion eine dem Schrittmacher-Ausgangsstromkreis entgegengesetzte Spannung aufbaut und eine stufenlose Herabsetzung des Schrittmacher-Arbeitsimpulses erlaubt. Dabei wird das Analysiergerät auf 100 % des normalen Arbeitsimpulses geeicht (50). Die Reizschwelle ist erreicht, wenn unter fortwährender Steigerung der Induktionsspannung des Analysators und folglich kontinuierlicher Senkung der Batteriespannung bei gleichzeitiger EKG-Registrierung keine Myokarddepolarisation mehr erfolgt. Mit beiden Methoden lassen sich zu schnelle Reizschwellenanstiege, die auf einen drohenden Exit-Block oder Mikro-Dislokation hindeuten würden, beizeiten erkennen.

Der "Entrance-Block" (41) ist prinzipiell gleicher Genese, jedoch bedingt hier die Reizschwellenerhöhung nur den Ausfall des Sensingmechanismus, was wiederum Anlaß einer Parasystolie sein kann. Vor allem kleinflächige Elektroden korrelieren nach Untersuchungen von DOENECKE (15) mit Problemen der Demand-Steuerung. Durch Messungen der intraoperativ erhaltbaren QRS-Signale (61) wurde gezeigt, daß bei Elektroden mit kleiner Kontaktfläche niedrige Amplituden und damit Störungen der Schrittmachersteuerung häufiger auftraten, ein Ergebnis, das durch Auswertung der Störungen seit Einführung dieser Elektroden sich ebenfalls bei der Dauerüberwachung der Patienten zeigt. Die kleinere Elektrodenoberfläche bedingt einen größeren Eingangswiderstand der Elektrode, durch den die Eingangssignale leicht unter die Empfindlichkeit des Schrittmachers abfallen.

FURMAN (22) und BEYER (6) halten diesen Abfall jedoch nicht für adäquat, um Probleme der Sensing-Funktion solcher Stimulationssysteme zu verursachen.

2.1.7. Histologische Veränderungen am Nidationsort

Die Änderungen der Reizschwelle innerhalb der ersten drei Wochen spiegeln sich wider in den feingeweblichen Reaktionen am Nidationsort (2). Die histologischen Untersuchungen von WEGNER und BÜCHNER im pathologischen Institut der Universität Freiburg (73) zeigten vier Tage nach Beginn der elektrischen Stimulation einen meist spärlichen Mantel fibrinreichen Materials um den Elektrodenkopf; eine festere Verbindung mit dem Endokard war in einigen Frühfällen noch nicht eingetreten. Subendokardial bestand ein leichtes Ödem mit geringgradigen Infiltrationen von Histiozyten und Lymphozyten. Neun Tage nach elektrischer Reizung war das fibrinreiche Material um das Elektrodenköpfchen nur noch als schmaler Saum nachweisbar. Der Platinkopfabschnitt und die angrenzenden Kabelteile sind von einem Granulationsgewebe von ca. 1,5 - 3 mm Breite erfaßt worden. Dieses ist nach 17tägiger Behandlung schon kollagenreicher geworden. Unmittelbar daran angrenzende Herzmuskelfasern können einzelne degenerative Veränderungen mit Vakuolenbildung aufweisen; interstitiell bestehen auch lympho-histiozytäre Infiltrate. Wurden die Nidationsstellen nach Behandlungsdauer von über 100 Tagen untersucht, so vernarbte das Granulatuionsgewebe zu einem 0,3 - 1,5 mm breiten Saum um die Elektrodenspitze, manchmal unter Einbeziehung angrenzender kleiner Trabekel.

Im Gegensatz zu einer Untersuchung von NOESKE und KNOTHE (48, 49) konnten sie keine degenerativen Veränderungen nachweisen. Diese jedoch fanden im Bereich der Nidationsstelle der Schrittmacherelektrode ebenfalls die Ausbildung von Granulations- und Schwielengewebe, zusätzlich jedoch auch eine vakuolige Degeneration und Nekrobiose von Herzmuskelfasern, Alterationen, die sie auf die elektrischen Impulse der Elektroden zurückführten. Daß elektrische Ströme geringer Stärke (2,5 - 10 mA) degenerative Veränderungen an der Muskulatur und anderen Geweben hervorrufen, ist seit den Untersuchungen von ESCHLE (1894) (17) und KUTTNER (1889) (41) bekannt. Von ESCHLE und ASCHOFF (1908) (5) wurden elektrolytische Vorgänge als pathogenetischer Mechanismus angesehen, wobei sie toxisch wirken und von den Puffersystemen nicht ausreichend kompensiert würden. Für die Höhe der Reizschwelle ist die Breite des Organisationsgewebsmantels um die Elektrodenspitze (und damit die Distanz zwi-

schen Elektrode und Myokard) eine entschiedene Größe (vgl. auch Kap.2.1.3.). Ihr Anwachsen bedeutet eine Abnahme der Stromdichte (67).

2.1.8. Vergleich zwischen unipolarer und bipolarer Stimulation

PARSONNET (52) berichtete 1962 von der niedrigeren Spannungsschwelle in einem bipolaren Stimulationssystem. Seine Messungen waren mit temporären Elektroden durchgeführt worden. CHARDACK (9) berichtet von einer um 10 % niedrigeren Schwelle mit dem bipolaren System verglichen mit einem unipolaren System. Zur Stimulation verwendeten beide Untersucher als Anoden Metallplatten, die sie subcutan placierten.

DEKKER et al. (12)verfolgten die Schwelle an Patienten mit mehreren Epikardelektroden. Es ergaben sich bei diesen Beobachtungen Durchschnittswerte von 7,4 mA bei unipolarer Stimulation, bei bipolarer Stimulation jedoch nur noch 5,8 mA.

SOWTON (62) und FURMAN (23) jedoch konnten zeigen, daß kein signifikanter Unterschied zwischen bipolarer und unipolarer Schwelle zu finden ist. THALEN et al. (66) fanden ähnlich wie DEKKER (12), daß die bipolare Schwelle mit der unipolar erhaltenen korrespondiert. Sie fanden aber, daß unter bestimmten Umständen die anodische Schwelle der positiven Herzelektrode einen niedrigeren Wert haben kann als die kathodische, und man so eine niedrigere bipolare Schwelle erhält.

Heute gilt, daß bei Verwendung einer Dauerelektrode die Stromschwelle für ein bipolares und unipolares System die gleiche ist. Die Spannungsschwelle hingegen liegt um 30 % niedriger für das unipolare System, unter der Bedingung, daß die indifferente Elektrode signifikant größer als die Kathode ist.

Die Erklärung hierfür besteht in der Tatsache, daß die Stromschwelle für beide Stimulationsarten nur eine Funktion der stimulierenden Elektrodenoberfläche und damit der Stromdichte ist.

Bei der Spannungsschwelle jedoch ist der Stromverbrauch im unipolaren System geringer aufgrund der größeren Oberfläche der indifferenten Elektrode, verglichen mit der proximalen Ringelektrode (Anode) des bipolaren Systems, was somit

den Eingangswiderstand der indifferenten Elektrode verringert und somit die benötigte Spannung erniedrigt.

Dieses Ergebnis konnten wir jedoch nicht erhalten (vgl. Kap. 2.1.2. Abb.1 und Kap. 2.1.6. Abb. 7-10). Unsere unipolare Spannungsschwelle liegt jeweils äußerst signifikant um durchschnittlich 80 % höher als die bipolare. Sie ist wohl deshalb so überhöht, weil unsere Elektrode extrakorporal auf der Haut liegt (vgl. Kap. 2.1.1.). Dieser hinzukommende Hautwiderstand erhöht somit den Eingangswiderstand der indifferenten Elektrode, so daß die benötigte Spannung ansteigt.

Beim Vergleich beider Stimulationsarten ergeben sich noch verschiedene Vor- und Nachteile:

1. Ein unipolares Elektrodensystem erlaubt die Konstruktion einer kleineren und flexibleren Elektrode, da sie nur eine zuführende Drahtwendel hat.

2. Zwei Elektroden intrakardial, welche beide zur Stimulation verwendet werden können, gewähren eine größere Sicherheit, nämlich dann, wenn eine der beiden Zuleitungen bricht, kann das System schnell in ein unipolares umgewandelt werden, ohne daß man Elektroden austauschen muß. Manchmal hat während eines Exit-Blocks oder einer Mikrodislokation die proximale Elektrode als Kathode benutzt eine niedrigere Schwelle, wobei durch einfaches Umpolen diese Schwierigkeit auf Grund dieses Vorteils beherrscht werden kann, ohne daß man die Elektrodenlage korrigieren müßte.

3. Korrosion ist für die Anode ein größeres Problem als für die Kathode. Für eine Anode mit größerer Fläche (wie im unipolaren System gegeben) vermindert sich diese Schwierigkeit auf Grund der geringeren Stromdichte. Es können daher eventuell billigere Metalle mit anderen vorteilhaften Materialeigenschaften verwendet werden.

4. Am unipolaren System kann der Stimulationsimpuls im EKG wegen seiner größeren Amplitude besser verfolgt werden. Deshalb kann die Schrittmacherwellenform durch die Überwachungsgeräte besser und zuverlässiger analysiert werden als bei bipolarer Stimulation, ein Vorteil, welcher bei der Langzeitkontrolle des Schrittmachers zum Tragen kommt.

5. Ein anderes Phänomen, nämlich die ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, induziert durch das Schrittmachersystem, scheint mehr mit der bipolaren Stimulationsart zusammenzuhängen. HOFFMAN und CRANEFIELD schrieben 1960 (26): "Es scheint sicher, daß Kammerflimmern, das durch elektrische Stimulation hervorgerufen wird, von anodischer Reizung abhängt." Sie untermauern diese These, nämlich daß Stimulation während der vulnerablen Periode mit größerer Wahrscheinlichkeit eine ernste ventrikuläre Arrhythmie in einem bipolaren als in einem unipolaren hervorruft, durch die kürzere effektive Refraktärzeit und die niedrigere Flimmerschwelle an der Anode verglichen mit der Kathode. Schrittmacherinduziertes Kammerflimmern tritt nach Ansicht FURMANs am ehesten bei Zusammentreffen folgender Voraussetzungen auf:

1. Bipolare Stimulationssystem
2. Temporäre Stimulation oder frische Implantation
3. Ursachen von Seiten des Herzens, wie zum Beispiel Myokardischämie, Infarkt, metabolisches Ungleichgewicht, Medikamentenvergiftung.

Unterstützt wird diese These durch Arbeiten von FURMAN et al. (20), in denen die anodischen und kathodischen Refraktärperioden und damit die vulnerablen Phasen für multiple Reizantworten und Kammerflimmern untersucht wurden.

Dennoch wurde Kammerflimmern auch bei unipolarer Stimulation in einer Arbeit von KOCH und WIESSMANN (38) beschrieben.

2.1.9. Ajmalin-Versuch als Beispiel der Medikamentenwirksamkeit auf die Reizschwelle

Der Einfluß von Medikamenten auf die Reizschwelle ist schon lange in der Literatur bekannt (10, 40) und wird zum Teil therapeutisch ausgenützt (39). Dies wurde schon am Beispiel des Cortisons bei überhöhter Reizschwelle dargelegt (vgl. Kap. 2.1.6.). Während hier das Ruhepotential in Richtung Depolarisation verschoben wurde, so tritt bei manchen in der Kardiologie verwendeten Antiarrhythmika das Gegenteil ein mit eventuellen Folgen in Hinblick einer effektiven Stimulation. Als Beispiel für eine Reizschwellenerhöhung haben wir Ajmalin gewählt.

Die pharmakologische Wirkung der Substanz liegt in der Behinderung des passiven Natriumstroms und Kaliumstroms durch die Membran der Herzmuskelzellen des Aktionspotentials. Dies führt zu einer Verminderung der Anstiegssteilheit und einer Verlängerung der Repolarisationsphase des Aktionspotentials. Durch Zunahme des Verhältnisses von Refraktärzeit und Aktionspotential zugunsten der Refraktärzeit vermindert sich die ektopische Reizbildungstendenz, aber auch die Ansprechbarkeit auf künstliche Elektrostimulation (18, 62).

Bei fünf Patienten wurde die Bestimmung der Ruhe-Reizschwelle durch mindestens einstündige Verfolgung periodischer Schwankungen in 5minütigen Abständen vorgenommen. Dabei mußte während der letzten halben Stunde vor der Medikamentengabe die Schwelle einen konstanten Wert aufweisen. Mit Hilfe einer vor Versuchsbeginn angelegten Infusion von 50 ml 5 % Lävulose wurde innerhalb 5 min 50 mg Ajmalin infundiert, wobei der Zeitpunkt des Infusionsbeginns zum Nullpunkt erklärt wurde. Jetzt wurde in kürzeren Abständen das Ansteigen der Reizschwelle verfolgt (vgl. Abb. 11).

Die Ergebnisse der fünf Einzelmeßreihen wurden mit Hilfe der Varianzanalyse statistisch auf Veränderungen vor und nach Medikamentengabe untersucht. Die Mittelwerte und Standardabweichungen und die "mittleren Fehler" des Stichprobenmittels werden in den Zeichnungen 11a und 11b wiedergegeben. Dabei zeigt der Schwellenwert nach 8 Minuten seinen Höhepunkt, der durchschnittlich 24 % über dem Ausgangswert liegt. Der langsame Abfall zieht sich über weitere 50 Minuten hin und hat zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz den Ausgangspunkt erreicht. Zu diesem Zeitpunkt soll jedoch nur noch wenig Wirkstoff zirkulieren (62).

Durch die statistische Überprüfung konnte trotz der geringen Fallzahl wegen des starken Anstiegs dieser Kurvenverlauf als signifikant nachgewiesen werden. Dabei wurde jeder Einzelwert mit allen anderen verglichen. Im Bereich der starken Anstiegssteilheit werden hochsignifikante Unterschiede bestätigt, während in der langsamen Abklingphase der letzten 30 Minuten die Signifikanz nicht mehr bewiesen werden kann.

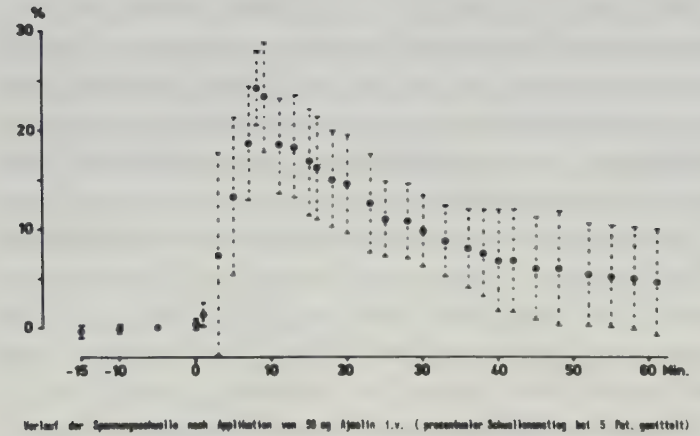


Abb. 11a: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)

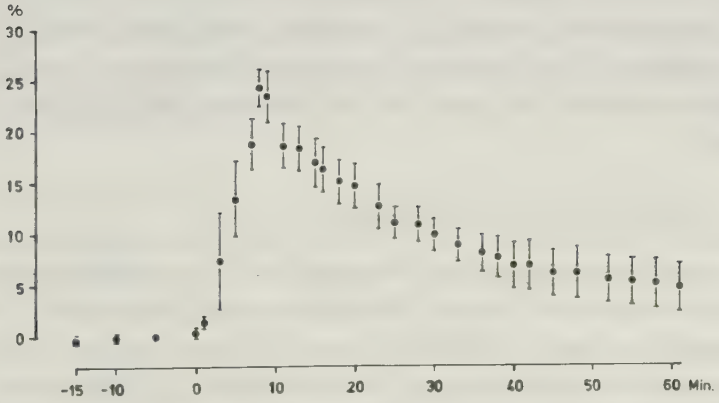


Abb. 11b: Mittelwerte und "mittlere Fehler" des Stichprobenmittels ($s_{\bar{x}}$)

2.2. IMPEDANZEN

2.2.1. Physiologisch-physikalische Vorbemerkungen

Der Elektroden-Patienten-Stromkreislauf besteht im wesentlichen aus folgenden drei Komponenten hinsichtlich des Widerstandes und zwar aus dem Widerstand der Elektrodenzuleitung (Drahtwiderstand), dem Austrittswiderstand des Stroms vom Elektrodenkopf in das Körpergewebe (Übergangswiderstand) und dem Gewebewiderstand auf dem zurückführenden Pfad zum Schrittmacher. Bei den heute üblichen Schrittmacherelektrodenanordnungen wird von einem Austrittswiderstand von 200 Ohm ausgegangen. Dieser Austrittswiderstand, auch Polarisationswiderstand genannt, kann dadurch erklärt werden, daß der Stromtransport von einem Elektronentransport im metallischen Leiter in einen Ionentransport in der Körperflüssigkeit übergeführt wird. Es müssen also Wasserstoff und Natrium-Ionen an der negativen Elektrode gebunden werden, während der umgekehrte Vorgang (Oxydation) an der Anode, dem Schrittmacher selbst stattfindet. Der sich diesem Vorgang entgegenstellende Widerstand muß einerseits als materialabhängige Größe (Platin, Elgiloy, Stahllegierungen), andererseits als geometrische Größe (Einzugsgebiet der zur Reduktion notwendigen Ionen) angesehen werden (44). Dieser Widerstand ist daher nicht rein ohmisch, sondern hat auch kapazitive Anteile. Richtig als "Impedanz" bezeichnet, hat er somit einen Wirkanteil und einen Scheinwiderstand (Reaktanz). Das eindeutige morphologische Ersatzbild für diese Reaktanz ist für dieses Modell jedoch noch nicht gesichert, und es ist durchaus vorstellbar, daß es sich auch um zeitabhängig variable Wirkanteile handelt.

2.2.2. Methode der Impedanzmessung

Die Impedanzmessungen wurden mit dem Impulsgerät R 1[+)] durchgeführt, welches derart mit der Elektrode (F 4 bzw. F 5) verbunden wurde, daß das distale Elektrodenköpfchen wiederum der Kathode, die proximale Ringelektrode der Anode bei der bipolaren Stimulation entsprach, bei der unipolaren die beiden in Serie geschalteten Metallplatten die Anode bildeten, die wiederum, wie schon oben beschrieben (vgl. Kap. 2.1.1.), an den Oberarmen befestigt wurden. Zur Sti-

mulation diente wiederum das Gerät ERA 1 [+]. Das Gerät R 1 bestimmt in dieser Versuchsanordnung einen der Herzimpedanz äquivalenten Widerstand, den sie durch paralleles Abgreifen des Stromflusses vor und nach der Stimulation und dem dabei auftretenden Spannungsabfall elektronisch errechnen kann, indem sie ihm einen gleichen Widerstand gegenüberstellt und vergleicht. Das Meßergebnis wird digital angezeigt. Dieser "Äquivalentwiderstand" $R_{ä}$ ist ein (ohmscher) Widerstand, der während eines Reizimpulses die gleiche elektrische Ladung passieren läßt wie die tatsächlich vorhandene Herzimpedanz. Der elektronische Rechenvorgang geschieht nach der von IRNICH angegebenen Formel (32):

$$R_{ä} \approx \frac{\int_{0}^{T} U(t)dt}{\int_{0}^{T} I(t)dt} \quad , \text{ also}$$

der Quotient des Integrals Spannung zum Integral des sich einstellenden Stroms während der Stimulation. Dabei ist der so errechnete Widerstand von den Kenndaten des verwendeten Stimulationsimpulses abhängig.

Die Formel bringt die Zeitabhängigkeit des Äquivalentwiderstandes zum Ausdruck, ein Faktum, das im "reinen" Ohmschen Gesetz nicht vorhanden ist. Zur Überprüfung dieses Zusammenhangs bestimmten wir bei je fünf Patienten mit der Elektrode F 4 bzw. F 5 die Impedanz bei unterschiedlichen Stimulationszeitstufen, jeweils bei einer Spannung von 5 Volt (siehe die Tabellen 17 und 18, mit den Abbildungen 12 und 13). Es zeigt sich, daß die Impedanz bei 1 ms um 23 % höher liegt als bei dem Wert von 0,4 ms bei der Elektrode F 4, bzw. um 17 % bei F 5.

Die Erklärung dieses sich in den Abbildungen für den überprüften Bereich als linear darstellenden Zusammenhangs wird in dem unterschiedlichen Verhalten des Stromflusses zu finden sein, während ja der Impuls spannungskonstant ist, d.h. die gleiche Spannung bei jedem Lastwiderstand und bei verschiedenen Zeitdauern hat. Der hierbei hyperbolisch abfallende Stromfluß vermindert bei gleichbleibender Spannung (jeweils in der gleichen Zeiteinheit) bei zunehmender Zeit den Nenner der oben angegebenen Formel, und damit nimmt der Widerstand proportional zur Zeit zu.

+) Fa. Biomedix, Lörrach

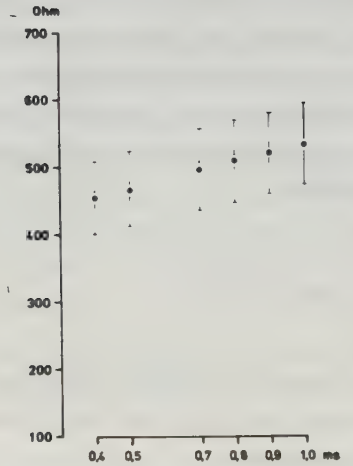


Abb. 12:
Impedanz bei variabler Stimulationszeit (0,4 - 1,0 ms). (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$)). Stimulationsimpuls 5 V. Elektrode F 4

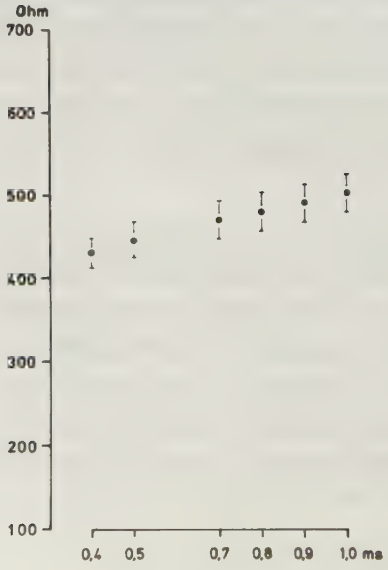


Abb. 13:
Impedanz bei variabler Stimulationszeit (0,4 - 1,0 ms). (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$)), Stimulationsimpuls 5 V. Elektrode F 5

2.2.3. Beobachtungen des Impedanz-Verlaufs

Wir verwendeten zur weiteren Stimulation Impulse mit einer Spannung von 5 Volt und einer Impulsdauer von 0,5 ms, entsprechend dem Stimulationsverhalten der gebräuchlichen Herzschrittmacher. Die Messungen wurden parallel zu denen zur Beobachtung der Reizschwellenentwicklung vorgenommen, also mit demselben Patientenkollektiv wie in Kap. 2.1.1. beschrieben wurde, ebenfalls über einen Zeitraum von 20 Tagen. Es wurde sowohl unipolar als auch bipolar stimuliert. Die Ergebnisse können somit mit denen der Reizschwellenentwicklung in Beziehung gesetzt werden.

Bei der unipolaren Stimulation nach der in Kap. 2.1.1. beschriebenen Versuchsanordnung wurden mit der Elektrode F 4 153, mit der Elektrode F 5 120 Einzelmessungen vorgenommen. Durch Berechnung der pro Tag anfallenden Einzelwerte wurde versucht, das Verhalten des Impedanzverlaufs zu ermitteln. Diese Mittelwerte werden in den Tabellen 19 und 20 wiedergegeben. Es zeigt sich in beiden Verläufen keine eindeutige Entwicklung des Impedanzverlaufs. Der Versuch einer statistischen Überprüfung mit Hilfe der Varianzanalyse durch T-Test oder Wilcoxon-Test ergab keinerlei verwertbare Ergebnisse. Dies legt wohl die Annahme nah, daß dieses Versuchssystem nur zufällige Werte anzeigt, jedoch keinerlei tatsächliche Veränderungen aufzeigen kann. Ein Grund dafür könnte unseres Erachtens die zu große Verfälschung durch den nicht standardisierbaren Hautwiderstand sein, der bei Versuchsbeginn in seinen Ausmaßen noch nicht abschätzbar war. Das Modell wird somit für unsere Fragestellung unbrauchbar (vgl. Abb. 14 und 15).

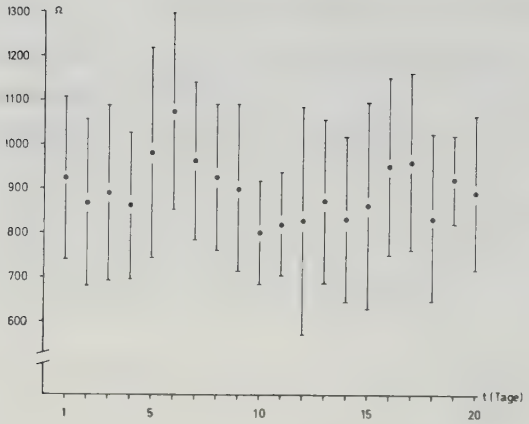


Abb. 14: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)). Unipulare Stimulation bei 5 V und 0,5 ms. Elektrode F 4

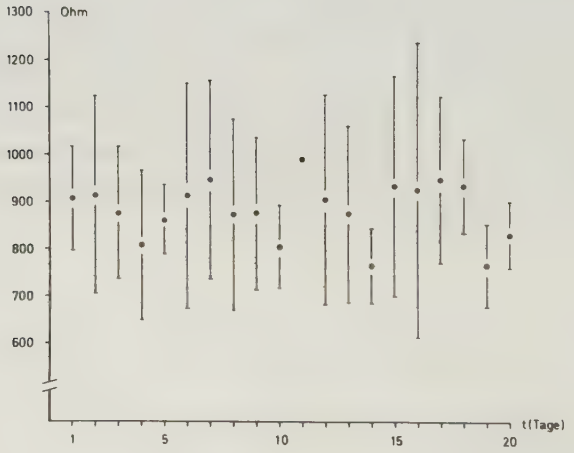


Abb. 15: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x)). Unipolare Stimulation bei 5 V und 0,5 ms. Elektrode F 5

2.2.4. Ergebnisse der bipolaren Stimulation bei der Impedanzmessung

Der Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen nach Elektrodenapplikation ist für die bipolare Elektrode F 4 in Abb. 17 (vgl. Tab. 21), für F 5 in Abb. 16 (vgl. Tab. 22) dargestellt. Den Mittelwerten liegen 172 Einzelmessungen für F 4 und 145 für F 5 zugrunde. Der Impedanzverlauf der Elektrode F 5 zeigt einen initialen Abfall innerhalb der ersten drei Tage.

Daß es sich tatsächlich um einen Impedanzabfall handelt, nicht dagegen um Schwankungen versuchsbedingt oder durch Streuung der Einzelmessungen vorgetäuscht wird, zeigt sich im T-Test, in denen sich die Meßergebnisse der Tage 1 und 4 signifikant voneinander unterscheiden ($p \leqq 0,5$). Das gleiche gilt für die Meßwerte der Tage 1 gegenüber 4;2 gegen 4,8, 10 und 3 gegen 8.

Innerhalb des Zeitraums 3. bis 20. Tag kommt es zu einem zwar geringen, aber ebenfalls objektivierbaren Anstieg der Impedanz: Es bestehen wiederum signifikante Unterschiede ($p \leqq 0,5$) der Messung vom 7. gegen den 14., 15. und 18. Tag.

Für die Abbildung 17 (vgl. Tab. 21) welche das Impedanzverhalten der Elektrode F 4 verdeutlicht, gilt das zu Abb. 16 (F 5) beschriebenen Verhalten. Hier jedoch liegt eine größere Streuung vor. Die signifikant unterschiedlichen Meßpunkte ($p \leqq 0,5$) betreffen folgende Tage:

1 gegen 3,8 und 11
3 gegen 11
5 gegen 11 und 18
6 gegen 11 und 13
7 gegen 14
10 gegen 16

Die Impedanz verändert sich also innerhalb der ersten 20 Tage in charakteristischer Weise: Es kommt zunächst zu einem Abfall der Impedanz mit einem Minimum um den 3.-4. Tag und anschließend zu einem Anstieg, der den Ausgangswert jedoch nicht wieder erreichen läßt, der ca. um den 10. Tag abgeschlossen ist und der sich dann bis zum 20. Tag nicht mehr signifikant ändert (75).

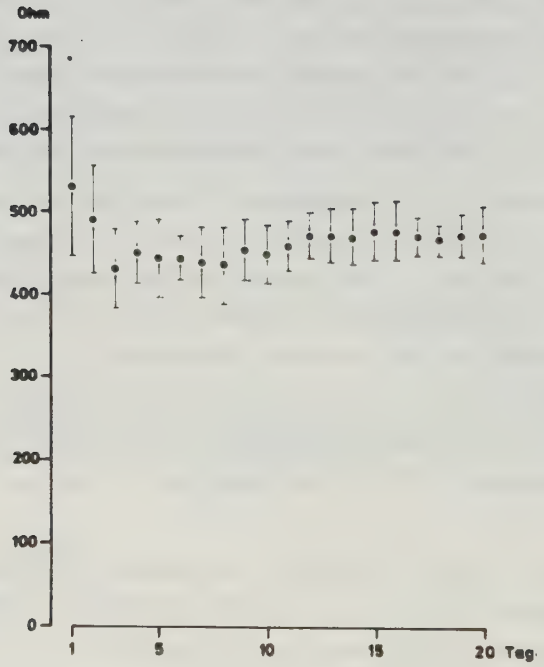


Abb. 16a: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$)). Bipolare Elektrode F 5. Stimulationsimpuls 5,0 OV bei 0,5 ms.

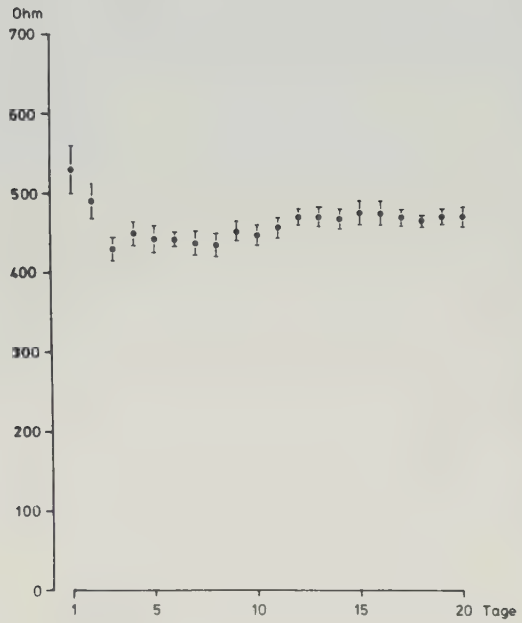


Abb. 16b: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und deren "mittlere Fehler" ($s_{\bar{x}}$)). Bipolare Elektrode F 5. Stimulationsimpuls 5,0 V bei 0,5 ms.

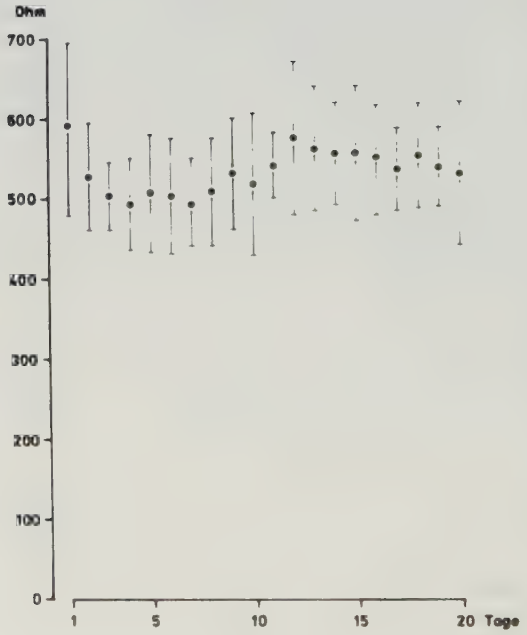


Abb. 17a: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($s_{\bar{x}}$)). Bipolare Elektrode F 4. Stimulationsimpuls 5,0 V bei 0,5 ms.

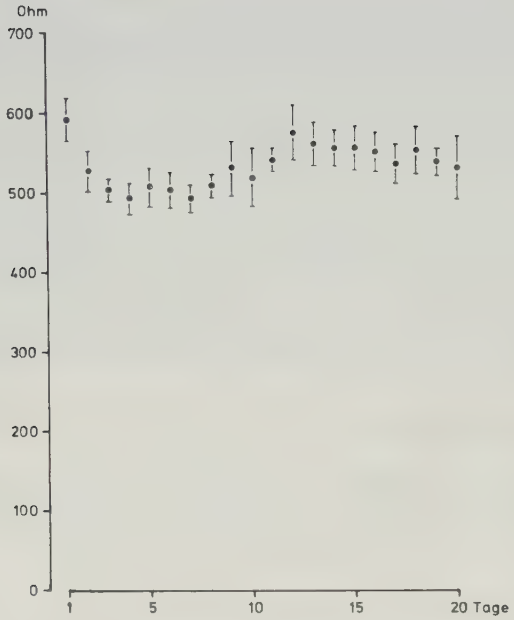


Abb. 17b: Verlauf der Impedanz über einen Zeitraum von 20 Tagen (Klassenmittelwerte ($\bar{x}$) und deren "mittlere Fehler" ($s_{\bar{x}}$)). Bipolare Elektrode F 4. Stimulationsimpuls 5,0 V bei 0,5 ms.

Diese Befunde gelten für die kleine als auch für die große Kathodenoberfläche (75).

Dabei liegt allerdings die Impedanz bei der kleinen Kathode höher als bei der großen (23).

Alle innerhalb des Beobachtungszeitraums ermittelten durchschnittlichen Meßwerte unterliegen jedoch lediglich Schwankungen von max. 18 % (F 4) und 23 % (F 5). Der prozentuale Unterschied zwischen initialem Meßwert (1. Tag) und Meßwerten jenseits des 10. Tages liegt allerdings nur noch bei 9 % (Elektrode F 4) und 14 % (F 5).

Es folgt daraus, daß für die Berechnung der Funktionszeit implantierbarer Schrittmacher (falls jenseits des 20. Tages nach Elektrodenimplantation keine weiteren signifikanten Impedanzänderungen mehr auftreten) unter Berücksichtigung der tatsächlich bei Implantation gemessenen Impedanz ein gegenüber diesem Wert um 10 % niedrigerer Basiswert für die Impedanz für längere Zeiträume zugrunde gelegt werden muß (vgl. Kap. 1.3.).

Es können dabei aus dem Vergleich der Spannungsschwelle mit dem Impedanz-Verlauf keinerlei Rückschlüsse über das Verhalten der Impedanz im Elektrodenkreis gezogen werden. Die Veränderungen verlaufen nicht parallel.

Dem Impedanzabfall in der Initialzeit liegt vermutlich ein durch den Fremdkörper "Elektrode" ausgelöstes Ödem des Endokards zugrunde. Daraus könnte es über eine verbesserte Leitfähigkeit zu einem Abfall der Impedanz kommen. Einen Einfluß von z.B. "Verletzungsstrom" halten wir für unwahrscheinlich (75).

3. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden die Energieverhältnisse bei der Stimulation des Herzens mit Hilfe eines Schrittmachers betrachtet. Es wurde versucht, diejenigen Parameter zu bestimmen, die für die Funktionszeit von Bedeutung sind.

Die Minimierung des Energieverbrauchs beim Einzelimpuls beginnt bei der Wahl der Polung der Elektrode. Dabei bildet die distale Elektrodenspitze die Kathode und damit die stimulierend wirkende negative Elektrode. Durch Depolarisation des Membranpotentials unter eine kritische Grenze leitet sie die Erregung ein. Bei Umpolung erhält man eine deutlich höhere Schwelle. Nach unseren Ergebnissen liegt der durch kathodische Reizung erhaltene Wert um durchschnittlich 50 % tiefer als der anodische Wert (vgl. Kap. 2.1.2.). Dies zeigte sich sowohl bei bipolarer als auch bei unipolarer Stimulation. Es wurden hierzu 104 Einzelmessungen an 30 Patienten durchgeführt und die Ergebnisse auf Signifikanz mit dem T-Test überprüft.

Eine weitere Energieeinsparung kann durch Reduktion der Elektrodenoberfläche erzielt werden. Dabei ist die für die Stimulation verantwortliche Feldstärke abhängig von der Oberflächenkrümmung und damit vom Radius des Elektrodenköpfchens in der Weise, daß sie mit kleiner werdendem Radius größer wird und somit die Stimulationsschwelle niedriger liegt. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Reizspannungsschwelle und der Elektrodenoberfläche. Die in unseren Versuchen verwendeten Elektrodenköpfchen hatten eine Oberfläche von 10,4 mm^2 (Cordis F 4) und 16 mm^2 (Cordis F 5). Es zeigte sich, daß die Schwelle der kleineren Elektrode um durchschnittlich 20 % tiefer lag, als die der größeren Elektrode. Dieses Ergebnis kam aus 104 Einzelmessungen an 30 Patienten (vgl. Kap. 2.1.3.) bzw. 357 Messungen an 45 Patienten (vgl. Kap. 2.1.6.) zustande und wurde ebenfalls mit dem T-Test belegt.

Die Funktionszeit hängt in großem Maße von der verwendeten Impulsdauer ab. Wir untersuchten diesen Zusammenhang an 21 Patienten durch Variierung der Impulsdauer. Die graphische Darstellung ergab eine hyperbolische Beziehung zwischen der Impulsstärke (Strom oder Spannung) und der Stimulationsdauer, und zwar in der Weise, daß eine kurze Impulsdauer eine große Impulsstärke benötigt und umgekehrt. Die Impulsstärke ist dabei im Bereich zwischen 0,1 und

0,5 ms besonders abhängig von einer Verkürzung der Impulsdauer. Dabei reagiert die Stromschwelle sehr viel empfindlicher als die Spannungsschwelle auf die Reizzeitverkürzung. Bei den heute gebräuchlichen Schrittmachersystemen werden Stimulationsdauern um 0,8 ms bevorzugt, die einerseits den Vorteil relativ kurzer Impulsdauer und damit geringen Energieverbrauch bieten, andererseits mit einem nur geringen Spannungsmehrbedarf von ungefähr 5 % gegenüber dem Rheobasewert reagieren (vgl. Kap. 2.1.4.).

Die Messung der Spannungsschwelle an fünf verschiedenen Orten des rechten Ventrikels bei sechs Patienten unter Röntgenkontrolle ergab die niedrigste Schwelle nahe der Trikuspidalklappe, die höchste im Bereich der Herzspitze. Die Differenz lag bei 40 %. Aus diesen Versuchen würde sich eigentlich ergeben, die Elektrodenspitze an den elektrophysiologisch günstigsten Ort nahe der Trikuspidalklappe zu plazieren. Zur sicheren Fixierung in dieser Position sind allerdings Spezialelektroden notwendig (vgl. Kap. 2.1.5.).

Bei Verfolgung der Veränderungen der Reizspannungsschwelle über einen Zeitraum von 20 Tagen zeigte sich anhand von 204 Einzelmessungen (Elektrode F 4) und 152 Messungen mit F 5 ein initialer maximaler Spannungsanstieg mit einem Gipfel um den 10. Tag (+ 300 %). Danach fällt die Schwelle wieder ab auf einen um 20 % tieferen Wert (vgl. Kap. 2.1.6.). Die chronische Reizschwelle hängt dabei im wesentlichen von der Dicke des Narbengewebes ab, das sich zwischen Elektrodenoberfläche und erregbarem Myokard bildet.

Die medikamentöse Beeinflussung der Spannungsschwelle wurde durch Gabe eines Antiarrhythmikums demonstriert. Es wurde dabei ein Schwellenanstieg von 24 % gefunden (vgl. Kap. 2.1.9.).

Es wurde bei der Berechnung der theoretischen Betriebszeit immer von einem konstanten Lastwiderstand für den Elektrodenwiderstand ausgegangen. Messungen parallel zur Verlaufsschwelle ergaben jedoch Schwankungen um 14 % des Widerstandes innerhalb der ersten 20 Tage nach Elektrodenapplikation. Es findet dabei ein Impedanzabfall innerhalb der ersten drei Tage statt. Anschließend kommt es wieder zu einem Anstieg, der den Ausgangswert jedoch nicht mehr erreichen läßt und nach dem 10. Tag abgeschlossen zu sein scheint. Dabei liegt die Impedanz bei

der kleineren Elektrode höher als bei der größeren. Aus dem Vergleich der Spannungsschwelle mit dem Impedanzverlauf kann keinerlei Rückschluß auf das Verhalten der Impedanz im Elektrodenkreis geschlossen werden. Die Veränderungen laufen nicht parallel.

Dem Impedanzabfall liegt vermutlich ein durch den Fremdkörper Elektrode ausgelöstes Ödem des Endokards zugrunde. Es könnte somit über eine verbesserte Leitfähigkeit zu einem Abfall der Impedanz kommen.

Für die Berechnung der Funktionszeit muß also ein um 10 % niedriger Wert gegenüber dem bei der Implantation gemessenen Wert für die Impedanz zugrundegelegt werden.

Herrn Professor K.W. Schneider möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.

Bei der statistischen Bearbeitung der Daten waren mir behilflich Herr Dr. J. Gösslbauer, sowie Herr Dr. A. Rausche. Ihnen gebührt ebenfalls mein Dank.

Für seine allzeit hilfreiche Unterstützung möchte ich besonders Herrn Dr. B. Wießmann danken, der mir in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit durch seine Ratschläge weitergeholfen hat.

4. TABELLENTEIL

Tabelle 1: Schwelle der Elektrode F4 am ersten Tag

bipolare Stimulation		unipolare Stimulation	
kathodisch	anodisch	kathodisch	anodisch
0,71	1,10	0,70	1,31
0,53	1,41	0,56	1,76
0,75	1,41	1,20	1,76
0,63	0,90	1,00	1,70
0,70	1,02	0,90	1,43
0,40	0,58	0,66	0,81
0,72	1,84	1,33	4,35
0,69	1,13	1,22	3,14
0,57	1,09	0,63	1,14
0,62	1,11	0,77	1,78
0,56	0,91	1,20	2,12
0,52	0,68		
0,53	1,06		
0,50	1,30		
0,43	1,20		
0,50	1,18		
0,40	1,05		

Tabelle 2: Schwelle der Elektrode F5 am ersten Tag

bipolare Stimulation		unipolare Stimulation	
kathodisch	anodisch	kathodisch	anodisch
1,06	1,60	1,62	2,30
0,43	0,87	0,86	1,08
0,55	0,73	1,04	1,23
0,63	1,85	1,12	1,68
0,90	1,87	1,64	3,03
0,76	0,82	1,34	1,89
0,60	1,04	1,15	2,30
0,60	0,80	1,13	2,89
0,58	2,26	1,22	4,29
0,48	1,05	1,03	1,91
0,58	0,91	1,00	1,99
0,68	1,43		
0,61	1,61		

Tabelle 3: Chronaxie - Rheobase Werte der Elektrode F 4, bei 10 Versuchspersonen

t/ms	Spannung/Volt	Standardabweichung/s_x
0,1	4,38	0,54
0,3	2,44	0,18
0,4	2,22	0,17
0,5	2,10	0,16
0,7	1,95	0,15
0,8	1,85	0,16
0,9	1,81	0,15
1,0	1,78	0,16

Tabelle 4: Chronaxie - Rheobase Werte der Elektrode F 5, bei 11 Versuchspersonen

t/ms	Spannung/Volt	Standardabweichung/s_x
0,1	5,17	0,47
0,3	2,83	0,09
0,4	2,58	0,09
0,5	2,42	0,11
0,7	2,23	0,14
0,8	2,16	0,17
0,9	2,12	0,20
1,0	2,09	0,20

Tabelle 5: Chronaxie - Rheobase Werte der Elektrode F 4, bei 5 Versuchspersonen am ersten Tag

t/ms	Spannung/Volt	Standardabweichung s_x
0,1	2,50	0,28
0,3	1,54	0,27
0,4	1,41	0,23
0,5	1,32	0,20
0,7	1,25	0,21
0,8	1,21	0,19
0,9	1,19	0,19
1,0	1,18	0,19

Tabelle 6: Chronaxie - Rheobase Werte der Elektrode F 4, bei 5 Versuchspersonen am ersten Tag

t/ms	Strom/Ampère mA	Standardabweichung s_x
0,1	5,76	0,41
0,3	2,61	0,41
0,4	2,18	0,26
0,5	1,90	0,23
0,7	1,59	0,18
0,8	1,48	0,18
0,9	1,38	0,16
1,0	1,29	0,12

Tabelle 7: Schwelle, bipolar, der Elektrode Cordis F 4, Impulsbreite 0,5 ms

Tag	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ Volt	Standardabweichung s_x Volt	"mittlerer Fehler" des Stichprobenmittels $\frac{s}{\sqrt{n}}$ Volt
1	21	0,79	0,28	0,06
2	13	0,86	0,21	0,06
3	10	1,06	0,31	0,10
4	10	1,25	0,39	0,12
5	9	1,48	0,65	0,21
6	10	1,51	0,44	0,14
7	10	1,85	0,39	0,12
8	16	1,93	0,68	0,17
9	10	2,07	0,79	0,25
10	9	2,33	0,79	0,26
11	11	2,09	0,56	0,17
12	10	2,17	0,61	0,19
13	9	1,85	0,63	0,21
14	10	2,00	0,56	0,17
15	11	1,98	0,58	0,17
16	9	1,92	0,71	0,24
17	6	1,66	0,43	0,18
18	7	1,88	0,70	0,26
19	7	1,92	0,43	0,16
20	7	2,04	0,29	0,11

Tabelle 8: Schwelle, bipolar, der Elektrode Cordis F 5, Impulsbreite 0,5 ms

Tag	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ Volt	Standardabweichung s_x Volt	"mittlerer Fehler" des Stichprobenmittels $\frac{s}{\sqrt{n}}$ Volt
1	11	0,85	0,55	0,17
2	10	0,91	0,66	0,21
3	11	1,11	0,43	0,13
4	6	1,36	0,55	0,22
5	6	1,46	0,41	0,17
6	7	1,74	0,56	0,21
7	7	2,04	0,41	0,16
8	11	2,01	0,54	0,12
9	9	2,11	0,36	0,11
10	9	2,54	0,33	0,33
11	7	2,55	0,40	0,15
12	7	2,50	1,05	0,40
13	6	2,26	0,67	0,27
14	6	2,23	0,63	0,26
15	6	2,27	0,73	0,30
16	7	2,26	0,79	0,30
17	8	2,19	0,73	0,26
18	6	2,23	0,36	0,14
19	6	2,15	0,41	0,17
20	6	2,26	0,64	0,26

Tabelle 9: Schwelle (V), unipolar, bei Impulsbreite von 0,5 ms
Elektrode Cordis F 4

Tag	Anzahl	Mittelwert $\bar{x}$ Volt	Standardabweichung S_x Volt
1	16	1,25	0,60
2	9	1,43	1,07
3	5	1,86	0,71
4	6	3,16	1,21
5	3	3,17	0,77
6	6	2,90	1,13
7	7	3,00	1,10
8	10	3,16	1,35
9	4	4,43	1,64
10	6	3,49	0,95
11	4	3,05	1,27
12	6	3,59	1,38
13	7	3,53	1,73
14	7	2,96	1,25
15	7	3,38	1,38
16	6	3,15	1,01
17	7	3,24	1,10
18	5	2,83	1,14
19	5	3,49	1,40
20	3	3,48	1,00

Tabelle 10: Schwelle (V), unipolar, der Elektrode Cordis F 5 bei Impulsbreite von 0,5 ms

Tag	Anzahl	Mittelwert $\bar{x}$ Volt	Standardabweichung S_x Volt
1	9	1,18	0,23
2	6	1,55	1,10
3	5	1,46	0,27
4	6	2,19	0,27
5	5	2,08	0,24
6	6	2,73	0,46
7	6	3,75	0,97
8	7	3,39	1,05
9	7	4,01	0,94
10	4	4,18	1,13
11	4	4,15	1,44
12	6	3,90	2,24
13	5	3,45	1,35
14	4	2,94	0,84
15	6	3,06	0,56
16	6	3,46	0,75
17	4	3,37	0,57
18		2,48	
19	4	2,88	1,00
20	2	2,99	

Ergebnisse der Signifikanzprüfung

Es wurden signifikante Ergebnisse mit Hilfe der Varianzanalyse bei einem Niveau von $p \leq 0,5$ erzielt beim Vergleich der einzelnen Mittelwerte für die jeweilig 20 Tage miteinander, und zwar für:

Tabelle 11:Elektrode F 4, bei bipolarer Stimulation

1 gegen 2,4-9, 11-17,20
2 gegen 12, 14, 15
3 gegen 11
4 gegen 12-15, 18-20
5 gegen 6, 14, 15
6 gegen 12, 15
7 gegen 20

Tabelle 12: Elektrode F 5, bei bipolarer Stimulation

1 gegen 5,6, 8-20
2 gegen 3, 5-11, 14-18
3 gegen 4, 6, 7-10, 16, 17
4 gegen 7-11, 16, 17, 19
5 gegen 6, 7, 12, 14, 16, 18, 20
6 gegen 7,8
8 gegen 12, 13
9 gegen 11
10 gegen 11, 13
13 gegen 15

Tabelle 13: Elektrode F 4, unipolare Stimulation

1 gegen 4-12, 14, 16-18
2 gegen 6-10, 17
3 gegen 7
4 gegen 7
5 gegen 13
6 gegen 15

Tabelle 14: Elektrode F 5, bei unipolarer Stimulation

1 gegen 5-9, 15, 16, 17
2 gegen 6-9, 15-17
3 gegen 6, 7, 9, 10
4 gegen 6-8, 10
6 gegen 8, 9
8 gegen 16, 17
9 gegen 13

Tabelle 15: Bei Zusammenfassung beider Elektroden bei bipolarer Stimulation ergeben sich folgende Verhältnisse

1 gegen 2-20
2 gegen 3,8-10, 14-17
3 gegen 6-8, 10, 11, 15-17
4 gegen 7, 8, 11-20
5 gegen 6, 11, 12, 14-19
6 gegen 7, 8, 11, 12, 15-17, 19, 20
7 gegen 10, 20
8 gegen 12, 13, 16, 20
9 gegen 11, 12, 20
10 gegen 13
12 gegen 14, 15

Tabelle 16: Beide Elektroden bei unipolarer Stimulation

1 gegen 4-19
2 gegen 6-10, 15-17, 19
3 gegen 4, 6, 7, 10, 16, 17
5 gegen 6
6 gegen 7, 9
7 gegen 10
8 gegen 9-11, 17

Tabelle 17: Impedanzmessung in Abhängigkeit der Stimulationszeit: Elektrode F 4

Zeit ms	Impedanz Ohm	Standardabweichung s_x
0,4	435	55
0,5	466	58
0,7	496	61
0,8	509	61
0,9	521	60
1,0	534	62

Tabelle 18: Elektrode F 5

Zeit ms	Impedanz Ohm	Standardabweichung s_x
0,4	430	18
0,5	444	19
0,7	471	23
0,8	481	24
0,9	492	23
1,0	504	23

Tabelle 19: Impedanz, unipolar, der Elektrode Cordis F 4 bei Impulsbreite von 0,5 ms und 5 Volt

Tag	Anzahl	Mittelwert $\bar{x}$ Ohm	Standardabweichung S_x Ohm
1	15	924	182
2	7	868	188
3	6	889	199
4	6	862	165
5	7	978	237
6	8	1071	225
7	9	963	180
8	14	924	167
9	7	900	188
10	5	798	118
11	5	820	117
12	7	858	224
13	6	870	186
14	7	829	185
15	8	861	234
16	5	949	201
17	6	959	200
18	4	830	192
19	5	921	98
20	6	888	176

Tabelle 20: Impedanz, unipolar, der Elektrode Cordis F 5 bei Impulsbreite von 0,5 ms und 5 Volt

Tag	Anzahl	Mittelwert $\bar{x}$ Ohm	Standardabweichung S_x Ohm
1	7	906	109
2	6	913	209
3	10	875	140
4	6	808	142
5	6	862	72
6	8	913	238
7	7	947	211
8	6	873	202
9	7	876	160
10	6	804	88
11		990	
12	5	905	223
13	7	873	188
14	5	764	78
15	6	933	232
16	5	924	311
17	6	946	176
18	6	931	103
19	4	764	89
20	5	828	84

Tabelle 21: Impedanz, bipolar, der Elektrode Cordis F 4, bei einer Impulsbreite von 0,5 ms und 5 Volt

Tag	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ Ohm	Standardabweichung s_x Ohm	"mittlerer Fehler" des Stichprobenmittels $\frac{s}{\sqrt{n}}$ Ohm
1	15	582	105	27
2	8	528	68	24
3	7	503	42	16
4	7	493	57	22
5	10	506	74	23
6	10	502	73	23
7	10	493	55	17
8	18	508	67	16
9	9	529	89	30
10	9	516	88	29
11	7	541	41	16
12	7	574	96	36
13	8	561	78	28
14	9	554	65	22
15	9	555	86	29
16	7	551	64	24
17	5	535	53	24
18	5	552	66	29
19	9	538	50	17
20	3	531	89	40

Tabelle 22: Impedanz, bipolar, der Elektrode Cordis F 5, bei einer Impulsbreite von 0,5 ms und 5 Volt

Tag	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ Ohm	Standardabweichung s_x Ohm	"mittlerer Fehler" des Stichprobenmittels $\frac{s}{\sqrt{n}}$ Ohm
1	8	531	85	30
2	8	490	65	23
3	11	430	48	15
4	7	450	38	14
5	8	443	49	17
6	8	443	26	9
7	9	437	42	14
8	10	434	46	15
9	9	452	37	12
10	7	447	35	13
11	6	458	30	12
12	7	470	27	10
13	7	470	33	13
14	6	467	33	14
15	6	476	35	14
16	5	474	36	16
17	6	469	23	9
18	5	465	18	8
19	6	471	25	10
20	6	471	33	14

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERT, H.M. et al.: Cardiac Stimulation Threshold. Chronic Study, N.Y. Acad. Sci. 111 (1964) 889-892

2. ALTHOFF, H.: Gewebereaktion auf implantierte Herzschrittmacher. Med. Klinik 73 (1978) 1468-1476

3. ANGELVICH, S.J., O'NAN: Bisherige Erfahrungen und zukünftige Möglichkeiten mit Zink-Quecksilber-Oxid-Batterien für Herzschrittmacher. Pacemaker digest 7 (1975) 25-43

4. ANTONI, H.: Physiologische Grundlagen der Elektrostimulation und der Elektrokonversion des Herzens. Intensivmedizin Band 9 Heft 3 EPH 60

5. ASCHOFF, L.: Die strahlende Energie als Krankheitsursache. Krehl, F. Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. I, Hirsel Leipzig 1908

6. BEYER, J., SCHAUDIG: Zur Zuverlässigkeit intrakardialer Schrittmachersonden unter Berücksichtigung elektrophysiologischer und mechanischer Kriterien. Herz/Kreislauf 10 Nr. 10 (1978) 484-488

7. BÜCHNER, C., DRÄGERT, W.: Schrittmachertherapie des Herzens. Forum Cardiologicum 14 Boehringer Mannheim 1973

8. CENTER, S.: Prevention and Treatment of Stimulation Failures Through the Pervenous Approach. Ann. Cardiol. Angeiol. 20 (1971) 341-343

9. CHARDACK: Heart Block Treated with an Implantable Pacemaker: Past Experience and Current Development. Progress Cardiov. Dis (6) (1964) 507

10. CHUNG, R.: Artificial Pacemaker Malfunktion. Drug Therapy, Jan. (1978)

11. COLE, K.S.: Membranes Ions and Impulses. Berkeley (1968)

12. DEKKER, E. et al.: Unipolar and bipolar stimulation thresholds of the human myocardium with chronically implanted pacemaker Electrodes. Amer. Heart J. 71 (1966) 671

13. DIEWITZ, M. et al.: Über das Verhalten der myokardialen Reizschwelle nach intrakardialer Elektrodenapplikation.
Verh. Dtsch Ges. Inn. Med. 77, 461 (1971)

14, DOENECKE, P. et al.: Änderungen der myokardialen Reizschwelle unter Elektrostimulation.
Z. Kardiol. 63, 131 (1974)

15. DOENECKE, P.: Probleme der Schrittmachersteuerung (QRS-Sensing) bei reduzierter Elektrodenoberfläche.
Herz/Kreisl. 9 Nr. 16 (1977) 951-954

16. DRESSLER: Zur Optimierung der Schrittmacherparameter an Hand von Reiz-zeit-Spannungskurven.
Dt. Gesundheitswesen 32 H 46-47 (1977)

17. ESCHLE, H.: Beiträge zum Studium der Wirkung elektrischer Ströme auf das tierische Gewebe.
Virch. Arch. 138, 371 (1894)

18. FORTH, W., HENSCHLER: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut Mannheim (1975)

19. FURMAN, S. et al.: Amer. Heart. J. 94 115 (1977)

20. FURMAN, S. and MEHRA, R.: Anodal influence on ventricular fibrillation.
Amer. J. Cardiol. 33:137 (1974)

21. FURMAN, S.: Cardiac pacing and pacemakers IV.
Threshold of cardiac stimulation, Appraisal and reappraisal of cardiac therapy July (1977) Vol. 94 No 1 115-124

22. FURMAN, S.: Decreasing Elektrode Size and Increasing Efficiency of Cardiac Stimulation.
J. Surg. Research Vol. 11 March 1971 105-110

23. FURMAN, S. et al.: Principles and techniques of cardiac pacing.
New York (1970) Harper and Row, publishers pg 36

24. GROEGLER, F.M.: Reizschwellenveränderungen bei chronischer transvenöser Herzstimulation.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. (1975) 35-38

25. HIMMLER, F.Ch., WIRTZFELD, A.: Frequenzverhalten von Lithium Herzschrittmachern.
Herz/Kreisl. 10 Nr. 10 (1978) 502-506

26. HOFFMAN, B.F., CRANEFIELD, P.F.: Electrophysiology of the Heart. New York (1960) Hill Book Company Inc. pg. 225

27. HÖHLER, H.: Über das Verhalten der Reizschwelle nach Herzschrittmacherimplantation. Med. Welt 26 Heft 31/32 (1975)

28. HÖHLER, H. et al.: Reizschwellenverhalten nach Herzschrittmacherimplantation unter besonderer Berücksichtigung der Elektrodendislokation. Dtsch. Med. Wschr. 100, 2150 (1975)

29. IRNICH, W.: Biomed. Technik 24 2 J (1979)

30. IRNICH, W.: Considerations in elektrode design for permanent pacing. Proceedings IVth International Symposium for permant pacing, Groningen, 1973 Royal van Gorcum Ltd. Assen 1974 S. 269

31. IRNICH, W.: Einführung in die Bioelektronik. Georg Thieme Verlag (1975)

32. IRNICH, W.: Elektrotherapie des Herzens. Fachverlag Schiele und Schön, Berlin 1976

33. IRNICH, W.: Schrittmachertherapie heute. Med. Welt Bd. 29 Heft 35 (1978) 1365-1372

34. IRNICH, W.: Strombedarf und Lebensdauer bei Herzschrittmachern. Pacemaker digest 7 (1975) S. 7-23

35. JOEL, T.: Pacing at a Very Short Pulse Width. The Ann. of Thor. Surg. Vol. 26 No. 1 Jul. (1978)

36. KEIDEL, W.: Kurzgefaßtes Lehrbuch d. Physiologie. Georg Thieme Verlag (1973) S. 342-362

37. KLEINERT, M., IRNICH, W.: Vergleichende Untersuchungen des Reizschwellenverhaltens nach Implantation verschieden großer Herzschrittmacherelektroden. Z. Kardiol. 66, 191-197 (1977)

38. KOCH, R., WIESSMANN, B.: Kammerflimmern durch Herzschrittmacher. Z. für Kreislaufforschung Bd. 60 H9 (1971)

39. KOCH, R., WINTER, R.: Reizschwellenerhöhung als Komplikation der Schrittmacherbehandlung. Med. Welt 4, 156 (1974)

40. KÜBLER, W., SOWTON, E.:Influence of Beta Bockade on Myokardial Threshold in Patients with Pacemakers.
The Lancet, July 11 (1970)

41. KUTTNER: Die Elektrolyse und ihre Wirkungsweise bei soliden Geweben.
Berlin klin. Wschr. (1889)

42. LACZKOVICS, A.: Der Exit-Bock als postoperatives Problem der Schrittmacherchirurgie.
Wiener Klin. Wschr. H17 Sept. 1978

43. LAGERGREN, H., WESTERHOLM, C.J.: Electrodes for cardiac Pacing.
Proceeding IVth International Symposium on Cardiac Pacing.
Groningen 1973 Royal van Corcum Ltd. Assen (1974) S. 235

44. LAMPADIUS, M.S., PRÄUER, H.W.: Oberflächengeometrie und Stromverbrauch von unipolaren endokardialen Herzschrittmachern.
Herz/Kreislauf 9 Nr. 14 (1977) S. 839-842

45. LINDERMANDS F.W.: Electrical Stimulation of Heart Muscle.
A. Theris., Utrecht 1977

46. LUCERI et al.: Threshold Behavior of Electrodes in Long Term Ventricular Pacing.
Am. Heart J. 40, 184-188 (1977)

47. NETUSIL: Small Surface Electrodes for Cardiac Pacing and their Effect on the Longevity of Pacemakers.
Cor Vasa 20, (1978) No 2, 121-128

48. NOESKE, K., KNOTHE, W.: Pathologisch-anatomische Veränderungen im Bett von Schrittmacherelektroden.
Thoraxchirurgie 13/713 August 1965

49. NOESKE, K., KNOTHE, W.: Pathologische Herzveränderungen im Bereich von Schrittmacherelektroden.
Thoraxchirurgie Oktober (1965)

50. OLTMANNS, D.: Unblutige Reizschwellenmessungen implantierter Schrittmachersysteme.
Z. Kardiol. Band 63 Heft 10

51. OVERDIJK, A.: Comparison of Thesholds in epicardial and endocardial stimulation of the human heart by chronically implanted pacemaker electrodes.
Amer. Heart J. Feb. 1969 Vol. 77 No 2 pp 172-177

52. PARSONNET, V. et al.: An intacardiac bipolar electrode for interim treatment of complete heart block.
Am. J. Cardiol. 10:261 (1962)

53. PARSONNET, V.: Cardiac pacing and pacemaker VII: Power sources for implantable pacemakers Part II.
Appraisal and Reappraisal of cardiac therapy (1977) Vol. 94, No 5, pp 658-664

54. PRÄUER, H.W.: Dislokation und Reizschwellenanstieg endokardialer Schrittmacherelektroden.
Med. Welt Bd. 29 Heft 19 (1978)

55. PRESTON, Th. A.: A comparison of bipolar and unipolar stimulation elektrodes.
Proceedings of the Pacemaker colloquium, Arnhem (1975) Dieren, Vitatron Medical (1976)

56. PRESTON, T.A.: Anodal stimulation as a cause of pacemakerinduced ventricular fibrillation.
Am. Heart J. 86:366 1973

57. PRESTON, T.A.: Changes in myocardial threshold: Physiologic and pharmacologic reasons in patients with implanted pacemaker.
Am. Heart J. 74, 235 (1967)

58. PRESTON, T.A.: Chronic threshold measurement.
Ann. Cardiol. Angeiol. 20 (1971) 501-502

59. PRESTON, T.A.: Problems in Measuring Threshold for Cardiac Pacing.
Am. J. of Cardiol. Vol. 40; Oct 1977

60. PRESTON, T.A.: Temporary Unipolar Pacing using a Dual Electrode.
J. Electrocardiology 9 (2) 193-197

61. SABIN, G.: Verringerung der Dislokation transvenöser Schrittmacherelektroden durch Berücksichtigung der intrakardialen EKG-Potentiale.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 1012-1015

62. SO, C.S., OVERSOHL, K.: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit N-Propyl-ajmalinium-hydrogentartrat (Neo-Gilurytmal)®.
Med. Klinik 69 (1974) 814-817

63. SOWTON, SIDDONS, H. et al.: Cardiac Pacemakers.
Springfield Illinois 1967, Charles C. Thomas publisher, pg 79

64. STEINBACH: Einfluß von Material und Elektrodengröße auf das Interface im Frühstadium nach Elektrodenimplantation.
Dt. Gesundh. Wesen 32 (1977) H. 46-47

65. THALEN H.-J. Th.: Elektroden für Herzschrittmacher.
Dt. Gesundheits-Wesen 32 1977 H 46 17

66. THALEN, H.-J. Th., VAN DEN BERG Jw. et al.: The Artificial Cardiac Pacemaker.
Van Gorcum, Assen, The Netherlands 1975 S. 177

67. THALEN, H.-J., VAN DEN BERG Jw.: Threshold measurements and electrodes of the cardiac pacemaker.
Arch. Intern. Physiol. Biochem. (1967)

68. TRAPP, W.G.: Clinical Trials of Lithium Pacemaker Generator.
(1978) Ref. 750 A

69. TRAUTWEIN, W.: Elektrophysiologie des Reiz-bildenden und -leitenden Gewebes.
Aus dem II. Physiol. Institut der Uni. Heidelberg

70. TYERS: Comparative studies of "state of the art" and clinical cardiac pacemaker electrodes.
J. Thor. and Cardiovasc. Surg. Vol. 67 No 6 June 1974

71. VIJAYANAGAR: Analysis of Acute and Chronic Threshols and Reliability of Permanent Transvenous Pacing.
J. Florida Med. Association Jul. 78 Vol. 65 No 7

72. WESTERMANN et al.: Das Verhalten der elektrischen Reizschwelle bei Stimulation mit endocardialen Elektroden.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 35, 259 (1969)

73. WEGNER, G., BÜCHNER, Ch.: Die feingeweblichen Reaktionen am Nidationsort intrakardialer Schrittmacherelektroden (Demonstration).
Dtsch. Ges. Path. 52: 499, 1968

74. WESTERHOLM, C.J.: Threshold studies in transvenous cardiac pacemaker treatment.
Scand. J. Thor. Cardiovsc. Surg. Suppl. 8 (1971)

75. WIESSMANN, B., BALLA, C., SCHNEIDER, K. W.: Impedanzmessungen am elektrisch stimulierten Herzen.
Herz/Kreislauf 11. Jg. Heft 12/1979, S. 592-595

76. WIRTZFELD, A., HIMMLER, Ch.: Technischer Entwicklungsstand künstlicher Herzschrittmacher.
Internist 18 38-44 (1977)

LEBENSLAUF

Am 4. Juni 1954 wurde ich, Cornelia Leonore Balla als erstes Kind des Ehepaares Dr. Wolfram Balla und Ortrud Balla, geb. Lang, in Würzburg geboren.

Mit meiner um zwei Jahre jüngeren Schwester Ursula wuchs ich im Dorf Gollhofen, Lkrs. Uffenheim, auf. 1960 - 1964 besuchte ich die Volksschule in Gollhofen. 1964 - 1973 leistete ich meine Gymnasialzeit an der Christian-von-Bomhard-Schule in Uffenheim ab. Das Abitur legte ich hier am 8. Juni 1973 ab.

Mein Studium der Humanmedizin habe ich an der Universität Würzburg absolviert.

Am 29. April 1980 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

Cornelia Balla

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80